

Bausteine zur Synthese des Carolactons

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften

der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer

Doktorin der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Insa Bergmann
aus Wickede

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Schulz
2. Referent: Prof. Dr. Thomas Lindel
eingereicht am: 19.06.2013
mündliche Prüfung (Disputation) am 27.09.2013

Druckjahr 2013

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch Prof. Dr. Stefan Schulz, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Posterbeiträge

Bergmann, I.; Reck, M.; Döbler, I.: Derivatives of Carolacton for structure activity investigations. (Poster) 37. Orchem, Weimar (2012).

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Naturstoffe.....	1
1.2 Sekundärmetaboliten	1
1.3 Myxobakterien	3
1.4 Projektbeschreibung	5
2 Bioaktivitätsstudien zum Carolacton	7
3 Aufgabenstellung.....	12
4 Synthesen	14
4.1 Synthesen zu Fragment 1	14
4.1.1 Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (17).....	14
4.1.2 Synthese von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (13)	15
4.2 Synthesen zu Fragment 2	27
4.2.1 Synthese von Verbindung 14 via Ruthenium-Binap-Katalyse	29
4.2.2 Synthese von Verbindung 14 via 9-BBN-Addukt und Palladiumkatalyse	34
4.2.3 Synthese von 6-Methyl-7-octen-1-ol (118) via Kupplung mit Lithiumtetrachloro-cuprat und Eisen(III)acetylacetonat	40
4.2.4 Synthese von 1-(<i>tert</i> -Butylsilyloxy)-5-hydroxy-6-methyl-7-octen (122) via Kopplung mit Grignardreagenz	49
4.2.5 Synthese von (2 <i>S</i>)-5-Hydroxy-2,6-dimethyl-7-octenal (146) via Isopinocampheylboran.....	52
4.2.6 Synthese von (<i>R</i>)-4-Methylpentanolid 163 ausgehend von Menthon	57
4.2.7 Synthese von (2 <i>S</i>)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-ol (64) via Evansauxiliar-Addukt und Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion	61
4.2.8 Synthese von (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-ol (56) via Camphersultam-dirigierter Kopplung	64
4.3 Synthesen zur Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion	71
4.4 Synthese von Verbindung 218	80
4.4.1 Synthese von Verbindung 220 zur Verwendung als Seitenkette.....	80
4.4.2 Synthese von Verbindung 219 zur Verwendung als Fragment 2 (14)	84
4.4.3 Kopplung der Analoga von Fragment 1 und Fragment 2.....	85
4.4.4 Synthese von Verbindung 234.....	87
4.5 Cumarinderivate von Carolacton (10)	101

5 Zusammenfassung und Ausblick	106
6 Experimenteller Teil	110
6.1 Allgemeine Informationen	110
6.2 Derivatisierungen	111
6.3 Synthesen Fragment 1	113
6.3.1 Benzyl- β -D-arabinosid (22)	113
6.3.2 Benzyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-arabinosid (23)	113
6.3.3 O^5, O^6 -(1-methylethyliden)-L-ascorbinsäure (37)	114
6.3.4 O^2, O^3 -Dibenzyl- O^5, O^6 -(1-methylethyliden)-L-ascorbinsäure (38)	115
6.3.5 O^2, O^3 -Dibenzyl- O^5, O^6 -(1-methylethyliden)-L-isoascorbinsäure (39)	116
6.3.6 O^2, O^3 -Dibenzyl-L-isoascorbinsäure (40)	117
6.3.7 2,2-Dimethyltetrahydrofuro[3,4- <i>d</i>][1,3]dioxol-4-ol (19)	118
6.3.8 (5-Ethenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methanol (20)	119
6.3.9 (<i>S,S</i>)-2,3-Dihydroxy-2,3-O-isopropyliden-4-pentensäure (17)	120
6.3.10 5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonolacton (45)	121
6.3.11 (<i>R,R</i>)-2,3-Dihydroxy-2,3-O-isopropyliden-4-pentensäure (13)	122
6.4 Synthesen Fragment 2	123
6.4.1 (2 <i>E</i> ,6 <i>R</i>)-Dimethylocta-2,7-dienal (81)	123
6.4.2 (2 <i>E</i> ,6 <i>R</i>)-Dimethylocta-2,7-dien-1-ol (80)	124
6.4.3 (2 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-Dimethyl-2-octen-1-ol (83)	124
6.4.4 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Isopropyl-1,5-dimethyl-cyclohexanol (159 und 160)	125
6.4.5 (4 <i>R</i>)-2,4-Dimethyl-1-isopropylcyclohexen (161)	125
6.4.6 (4 <i>R</i>)-4,8-Dimethyl-2,7-nonandion (162)	126
6.4.7 (<i>R</i>)-4-Methylpentanolid (163)	127
6.4.8 (<i>S</i>)-3-(5-Hexenyl)-4-phenyldihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-on (140)	128
6.4.9 3-(2-Methyl-5-hexenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (141)	129
6.4.10 <i>S</i> -2-Methyl-5-hexensäure (142)	130
6.4.11 2-(<i>S</i>)-Methyl-5-Hexensäuremethylester (143)	131
6.4.12 2-(<i>S</i>)-Methyl-5-oxo-pentensäuremethylester (50)	132
6.4.13 (2 <i>S</i>)-2,6-Dimethyl-5-hydroxy-7-octensäuremethylester (62)	133
6.4.14 (2 <i>S</i>)-2,6-Dimethyl-5-mesyl-7-octensäuremethylester (145)	134
6.4.15 (2 <i>S</i>)-2,6-Dimethyl-7-octenol (64)	135
6.4.16 6,7-Epoxy-citronellen (182)	135
6.4.17 (<i>R</i>)-4-Methyl-5-hexenal (183)	136
6.4.18 (<i>R</i>)-4-Methyl-5-hexenol (184)	137
6.4.19 (<i>R</i>)-3-Methyl-6-bromhexen (185)	138

6.4.20 (<i>R</i>)-3-Methyl-6-iodhexen (58).....	139
6.4.21 1-((3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i>)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidohexahydro-1 <i>H</i> -3 <i>a</i> ,6-methan-benzo[<i>c</i>]isothiazol-1-yl)propan-1-on (59)	139
6.4.22 (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1-((3 <i>aR</i> ,6 <i>S</i>)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidohexahydro-1 <i>H</i> -3 <i>a</i> ,6-methanobenzo[<i>c</i>]isothiazol-1-yl)-2,6-Dimethyloct-7-en-1-on (57)	140
6.4.23 (4-Bromobutoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (54).....	141
6.4.24 2-(4-Bromobutoxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran.....	142
6.4.25 2-((6-Methyloct-7-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -Pyran	143
6.5 Synthesen zu Nozaki-Hiyama-Kishi	144
6.5.1 3-Iod-2-hexenol (214)	144
6.5.2 (But-3-en-1-yloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (98)	144
6.5.3 7-Tridecanol (212)	145
6.5.4 3-Iod-1-buten (49)	146
6.5.5 3-Methyl-1-decen-4-ol (213)	147
6.5.6 4-Iod-3-methyl-1-buten (100)	147
6.6 Synthesen zu Verbindung 218	148
6.6.1 8-Bromooctanol (221)	148
6.6.2 (8-Bromooctyloxy)triethylsilan (222).....	149
6.6.3 (8-Bromooctyloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilane (223)	149
6.6.4 ((8-Bromooctyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (224).....	150
6.6.5 7-Octenol (227).....	151
6.6.6 7-Octenal (219).....	152
6.6.7 8-Iodoctanol (228)	153
6.6.8 Triethyl-(8-iodooctyloxy)-silan (229)	154
6.6.9 16-(Triethylsilyloxy)hexa-1-decen-8-ol	155
6.6.10 2-((8-Bromooctyl)oxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (225)	155
6.6.11 16-((Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)hexadec-1-en-8-ol (231)	156
6.6.12 16-((Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)hexadec-1-en-8-yl-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (232).....	157
6.6.13 (<i>Z</i>)-2,2-Dimethyl-6-(8-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oxy)octyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3 <i>aH</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>][1]oxacyclododecin-4(13 <i>aH</i>)-on (234)	158
6.6.14 (8-Bromooctyloxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilane (223)	160
6.6.15 (16-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)hexadec-1-en-8-ol (236).....	160
6.6.16 16-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)hexadec-1-en-8-yl-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (237)	161
6.6.17 (<i>E</i>)-6-(8-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)octyl)-2,2-dimethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3 <i>aH</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>c</i>][1]oxacyclododecin-4(13 <i>aH</i>)-on (238)	162

6.6.18 (<i>E</i>)-6-(8-Hydroxyoctyl)-2,2-dimethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3a <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- c][1]oxacyclododecin-4(13a <i>H</i>)-on (235)	163
6.6.19 (<i>E</i>)-8-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10,11,13a-octahydro-3a <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- c][1]oxacyclododecin-6-yl)octansäure (239)	164
6.6.20 (<i>Z</i>)-8-(10,11-Dihydroxy-12-oxooxacyclododec-8-en-2-yl)octansäure (240)	165
6.7 Synthese von Coumarinderivaten.....	165
6.7.1 3-Cyano-2-oxo-2 <i>H</i> -chromen-7-yl-octanoat (242)	165
6.7.2 Carolacton-Coumarin-Addukt (244)	166
7 Abkürzungsverzeichnis.....	167
8 Literaturverzeichnis.....	169

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

Naturstoffe sind Verbindungen, die von lebenden Organismen produziert werden und eine wichtige Rolle in der Entwicklung der organischen Chemie spielen. Sie sind eine reiche Quelle für biologisch aktive Substanzen und somit maßgebend für die Entdeckung von nützlichen Wirkstoffen. Ferner haben viele Methoden der Strukturaufklärung und mechanistische Studien ihren Ursprung in der Naturstoffchemie.

Naturstoffe werden in drei Klassen unterteilt, die sich aus den Primärmetaboliten, Stoffen mit großem Molekulargewicht, und den Sekundärmetaboliten zusammensetzen. Primärmetaboliten sind Verbindungen, die eine zentrale Rolle im Metabolismus und der Reproduktion der Zellen spielen. So z.B. Nukleinsäuren, Aminosäuren und Zucker. Die zweite Gruppe ist die der Stoffe mit großem Molekulargewicht, wie z.B. Cellulose und Proteine. Sekundärmetaboliten umfassen die dritte Gruppe, welche aufgrund ihres biologischen Effekts auf andere Organismen von großem Interesse sind und somit in einer Vielzahl von Arzneimitteln eingesetzt werden.^[1]

1.2 Sekundärmetaboliten

Es gibt verschiedene Klassen von Sekundärmetaboliten, die jeweils ähnliche strukturelle Charakteristiken aufweisen, welche auf ihre Herkunft bzw. ihre Biosynthese schließen lassen.

Eine Klasse bilden Polyketide und Fettsäuren. Sie werden durch die stufenweise Kondensation von Acetateinheiten gebildet. Fettsäuren können als Bausteine von Fetten, als freie Säuren und auch als Fettsäureester in der Natur gefunden werden und bestehen gewöhnlich aus einer geraden Anzahl von Kohlenstoffen, meist im Bereich von C₁₂-C₂₀.^[1] Ungesättigte Fettsäuren sind ein wichtiger Bestandteil unseres Essens und es ist erwiesen, dass sie sich günstig auf unser Herz-Kreislauf-System auswirken. So auch die Ölsäure **1**, die Bestandteil von Oliven-, Sonnenblumen- und Rapsöl ist, sowie in tierischen Fetten wie Talg vorkommt (Abb. 1).^[2]

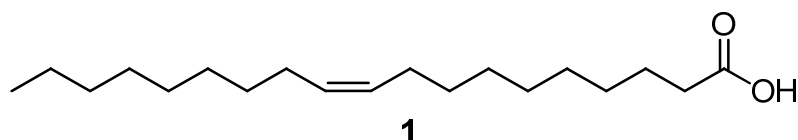


Abb. 1: Ölsäure (1)

Eine sehr bekannte Verbindung, die ähnlich wie Fettsäuren ebenfalls aus Acetat, aber auch aus Propionateinheiten aufgebaut ist, ist Erythromycin (2). Es wird wegen seiner antibiotischen Wirksamkeit als Arzneimittel eingesetzt (Abb. 2) und vom Bakterium *Saccharopolyspora erythraea* produziert. Seit mehr als einem halben Jahrhundert wird es klinisch verwendet.^[3]

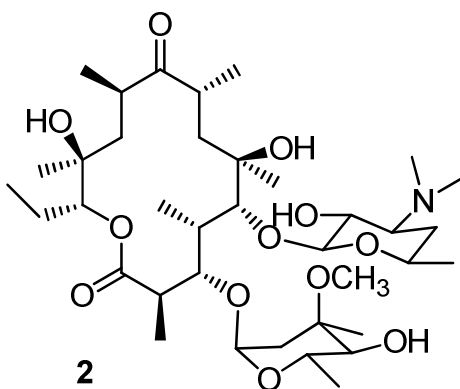


Abb. 2: Erythromycin A (2)

Eine weitere Klasse von Sekundärmetaboliten bilden Terpene, die aus Isopreneinheiten aufgebaut sind. Bekannte Beispiele sind Linalool (3), Menthol (4) und α -Pinen (5) (Abb. 3). Linalool ist in vielen ätherischen Ölen aus Kräutern zu finden, wie z.B. dem Korianderöl, welches aus den trockenen Früchten von *Coriandrum sativum* gewonnen wird.^[4] Es wird in zahlreichen Kosmetika, wie Parfum, Shampoo oder Seife eingesetzt, so dass ein weltweiter Verbrauch von über tausend Tonnen Linalool pro Jahr erreicht wird.^[5]

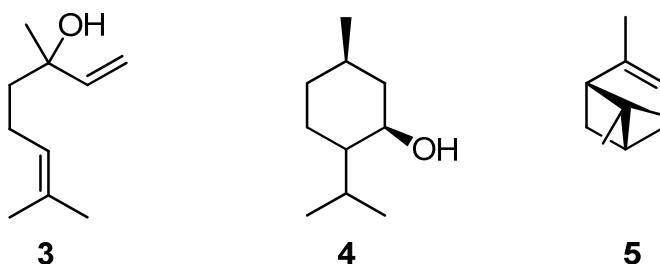


Abb. 3: Linalool (3), Menthol (4) und (+)- α -Pinen (5)

Menthol (**4**) ist neben Menthon und Limonen Hauptbestandteil von Pfefferminzöl, welches z.B. aus Pfefferminzarten wie *Mentha pulegium lamiaceae*, *Mentha aquatica lamiaceae* oder *Mentha longifolia lamiaceae* gewonnen werden kann.^[6] Es wird in vielen Kosmetika, Reinigungsmitteln und Parfüms eingesetzt,^[7] oder aber auch in Kaugummi und Zahnpasta wird es häufig verwendet.^[8] Der jährliche Verbrauch liegt zwischen einer bis zehn Tonnen Menthol pro Jahr.^[7,9]

Das Terpen α -Pinen kommt ebenfalls in Pfefferminzöl und in Tannenöl aus verschiedenen Arten der *Pinaceae* vor,^[10] ist aber ebenso in Asterngewächsen der Gattung *Mikania banisteriae* als Hauptkomponente mit 43% (der Masse) enthalten.^[11]

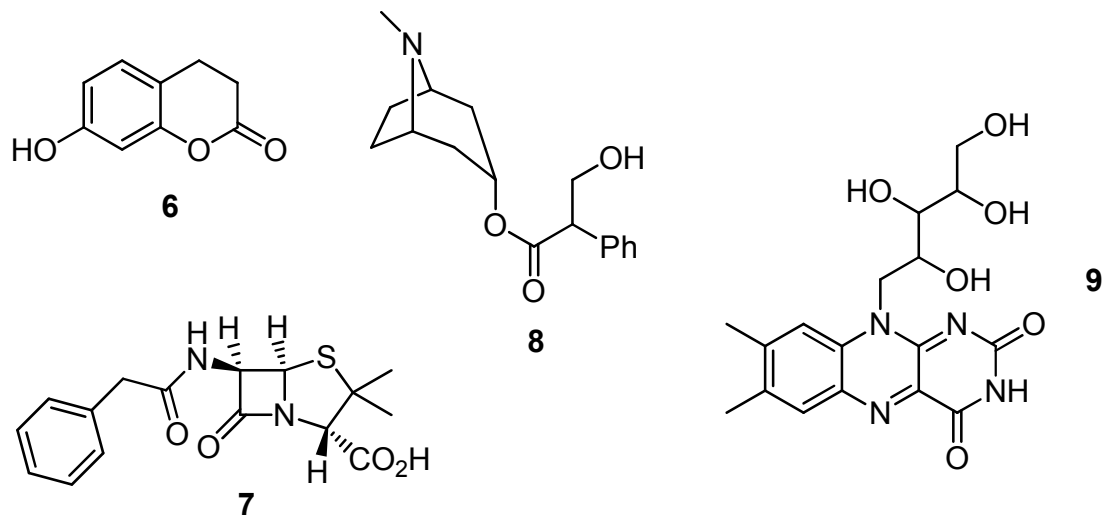


Abb. 4: Umbelliferon (6), Penicillin (7), Atropin (8) und Vitamin B2 (9).

Weitere Klassen von Sekundärmetaboliten sind Phenylpropanoide, Alkaloide, Aminosäurederivate und Vitamine. In Abb. 4 sind Beispiele hierfür abgebildet. Zu sehen sind Cumarin Umbelliferon (**6**)^[12], Atropin (**8**)^[13], Penicillin (**7**)^[14] und Riboflavin (**9**)^[15] (Vitamin B₂).

1.3 Myxobakterien

Eine reiche Quelle für Sekundärmetaboliten sind Myxobakterien, die sich durch eine gleitende Fortbewegung auszeichnen.^[16] Sie haben einen nennenswerten Lebenszyklus der in der Bildung von Fruchtkörpern seinen Höhepunkt findet und besitzen die größten Genome von allen Bakterien (9500-10000 kbp).^[17] Für die Entwicklung von neuen

Wirkstoffen sind Bakterien von essentieller Bedeutung. Allein Bakterien der Ordnung *Actinomycetales* brachten 8000 aktive Verbindungen hervor, die Gattung *Bazillus* 1400.^[16]

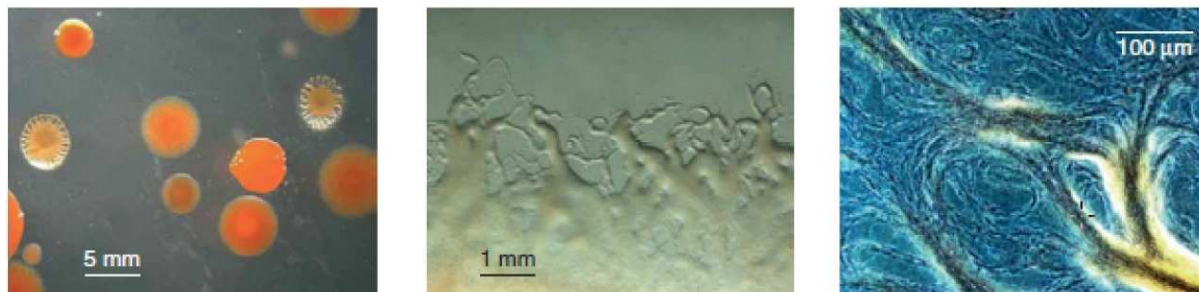


Abb. 5: *Sorangium cellulosum*: a) Kolonien, b)+c) Schwarmbildung^[18]

Ein wichtiger Produzent von Sekundärmetaboliten ist das Myxobakterium *Sorangium Cellulosum* (Abb. 5). Die Untergattung *Sorangium* produziert nahezu die Hälfte aller Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien.^[18] So ist auch *S. cellulosum* ein Produzent von wichtigen biologisch aktiven Substanzen, wie z.B. dem Epothilon (**11**)^[19], aber auch vom Carolacton (**10**) (Abb. 6).^[20]

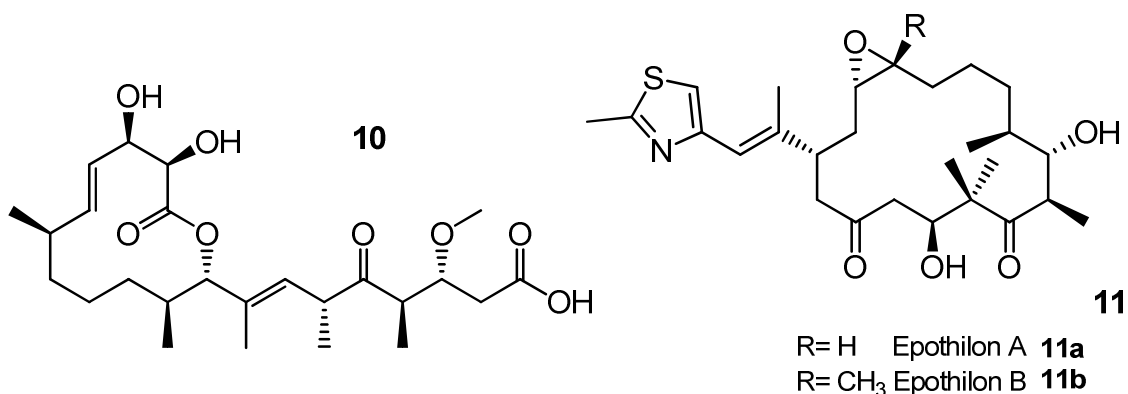


Abb. 6: Carolacton (**10**), Epothilon A und Epothilon B (**11**)

Carolacton (**10**) ist hierbei von besonderem Interesse, da es antibakterielle Aktivität aufweist, wie z.B. gegen *Streptococcus mutans*, welcher der Haupterreger von Karies im dentalen Bereich des Menschen ist.^[21] Die medizinische Anwendung von **10** und seinen Derivaten ist daher ein spannendes Forschungsthema und verspricht erfolgreiche Ergebnisse. Die Herstellung von Derivaten von **10** soll es ermöglichen, weitere Aktivitätsstudien durchzuführen und somit eine potentielle Aktivitätssteigerung zu

erwirken. Diese Studien könnten neue Wege zu wirksamen antibakteriellen Mitteln eröffnen. Auf die genaue Wirkung des Carolactons wird in Kap. 2 eingegangen.

1.4 Projektbeschreibung

Die in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen sind Teil eines Projektes, welches unter dem Namen BioInSys vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wurde. Beim BioInSys-Projekt handelte es sich um ein großes Verbundprojekt mehrerer Arbeitsgruppen, die in Abb. 7 abgebildet sind.

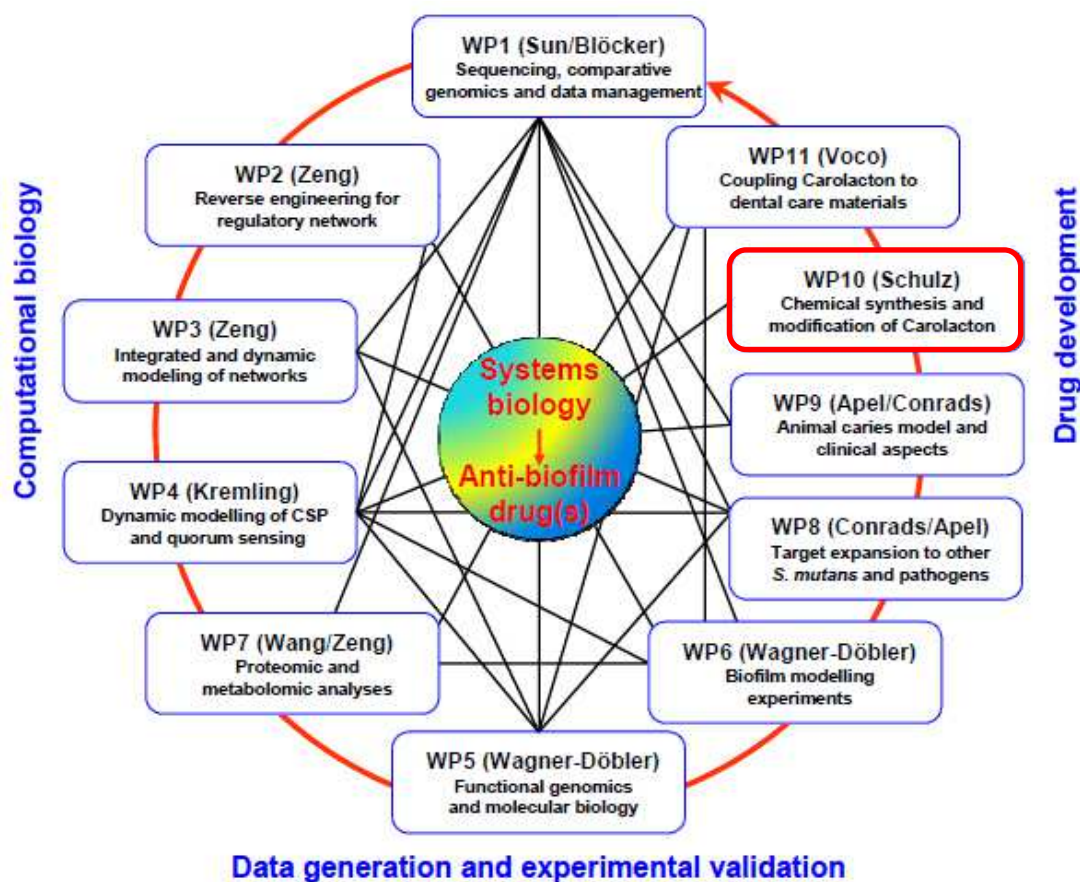


Abb. 7: Arbeitsgruppen des Projektes BioInSys (WP=work package)

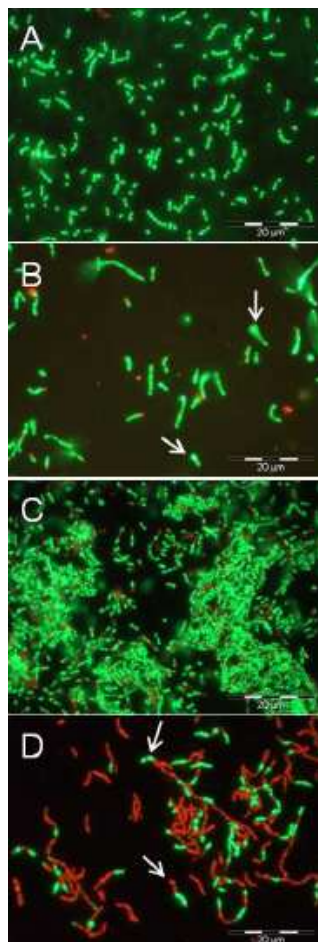
Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Zeng von der Universität Hamburg Harburg forschte an der Proteomik, also der Gesamtheit der von einem Genom codierten Proteine.^[23] Des Weiteren beschäftigt sich die Arbeitsgruppe in Hamburg mit der Metabolomik. Durch Kenntnis des Stoffwechsels, seiner Module und deren Regulation kombiniert mit Computersimulationen und quantitativen Metabolitanalysen werden Veränderungen in Stoffwechsel-, Regulations- und Signalnetzwerken vorgenommen. Damit soll erreicht

werden, dass z.B. signifikante Produktaktivitäten erhöht werden oder das Substratspektrum von Sekundärmetaboliten erweitert wird. Die Arbeitsgruppe von Prof. Kremling aus München beschäftigte sich mit der Systembiologie und dynamischen Modellen. Hier sollte ein besseres Verständnis des zellulären Verhaltens erwirkt werden, unter anderem durch Einbeziehung der Proteomics und Metabolomics. Der Arbeitsbereich um WAGNER-DÖBLER wird in Kapitel 2 ausführlich beschrieben. Um karieshemmende Wirkung nicht nur an Biofilmen *in vitro* zu testen, arbeiteten Prof. Apel und Prof. Conrads an einer Methode, um das Carolacton im dentalen Bereich von Mäusen zu applizieren. Später im Projekt wurden auch Zähne von Rindern für Tests herangezogen. Das Carolacton wurde bei diesen Tests ins Trinkwasser der Tiere gemischt. An dentalen Materialien wurde die Wirkung des Carolactons von der Dentalfirma Voco getestet. Dr. André Barg beschäftigte sich mit der Komposition von Lacken und Füllstoffen, die mit Carolacton versetzt werden und anschließend in den humanen Zahn eingebracht werden sollten.

2 Bioaktivitätsstudien zum Carolacton

Streptococcus mutans ist einer der Hauptverursacher von Karies im oralen Bereich, welcher wiederum zu einer der am weitest verbreiteten bakteriellen Infektion am Menschen zählt. Die Entwicklung von neuen Strategien und Wirkstoffen gegen Karies verursachende Bakterien ist deshalb ein wichtiger Forschungszweig geworden. Insbesondere werden Arzneimittel gesucht, die störend auf die Kommunikation der Bakterien wirken und somit eine Alternative zu bisherigen antibakteriellen Wirkstoffen sein könnten, die Bakterien direkt abtöten.^[21,22]

Unter diesem Gesichtspunkt wurden vom Kooperationspartner WAGNER-DÖBLER *et al.* diverse Sekundärmetabolite aus *Sorangium cellulosum* auf ihre Wirkung bezüglich der Hemmung gegen Biofilmbildung getestet, die in vorhergehenden Studien jedoch keine besondere antibiotische oder antifungale Aktivität gezeigt hatten. Carolacton (**10**), ein Sekundärmetabolit aus *S. cellulosum*, zeigte eine hohe antimikrobielle Aktivität gegen Biofilme. WAGNER DÖBLER führten daraufhin im Rahmen des Projektes BioInSys weitergehende Studien durch, auf die im Folgenden eingegangen wird. Das gesamte Kapitel 2 bezieht sich auf die Veröffentlichungen von WAGNER DÖBLER *et al.*^{[21],[22]}



Die Wirkung von **10** wurde mittels LIVE/DEAD staining für planktonische Kulturen und für Biofilme getestet. Dabei zeigte sich, dass Carolacton (**10**) auf planktonische Zellen von *S. mutans* keinen Effekt hat, während in den Biofilmen eine sichtbare Veränderung deutlich wurde (Abb 8).

Für die Quantifizierung der Schädigung an *S. mutans*-Zellen durch **10** wurde das LIVE/DEAD *BacLight* Bacterial-Viability-Staining-Kit verwendet. Damit werden beschädigte Zellen rot markiert, während noch lebende Zellen mit grüner Fluoreszenz zu sehen sind.^[21]

Abb. 8: Der Effekt von Carolacton (**10**) auf planktonische Zellen (A,B) und Biofilme (C,D) von *S. mutans* nach LIVE/DEAD-Staining ohne Carolacton (A,C) und mit Behandlung von Carolacton (B,D). Identifizierung mit Fluoreszenzmikroskop. Lebende Zellen fluoreszieren grün, beschädigte Zellen rot.^[21]

Dabei diffundiert der rote Fluoreszenzfarbstoff nur in die beschädigten Zellen ein und bewirkt von dort eine rote Fluoreszenz (Abb. 8).

Bild A und B zeigen planktonische Zellen, Bild C und D Biofilme, wobei A und C unbehandelt sind, während B und D mit Carolacton behandelt wurden. Deutlich wird, dass im planktonischen Wachstum kaum beschädigte Zellen vorhanden sind. Bei den mit **10** behandelten Biofilm-Proben wird deutlich, dass **10** einen beträchtlichen Einfluss auf die Masse der lebenden bzw. beschädigten Zellen hat. In Bild D sind überwiegend defekte (rot fluoreszierende) Zellen zu identifizieren, was eine erhebliche Differenz zu der unbehandelten Probe in Bild C aufweist. Man kann also schließen, dass **10** eine Wirkung auf Zellen von *S. mutans* in Biofilmen hat, nicht aber auf Zellen in planktonischer Kultur.^[21] Auf das gesamte Wachstum des Biofilms hat **10** einen sehr geringen Einfluß.

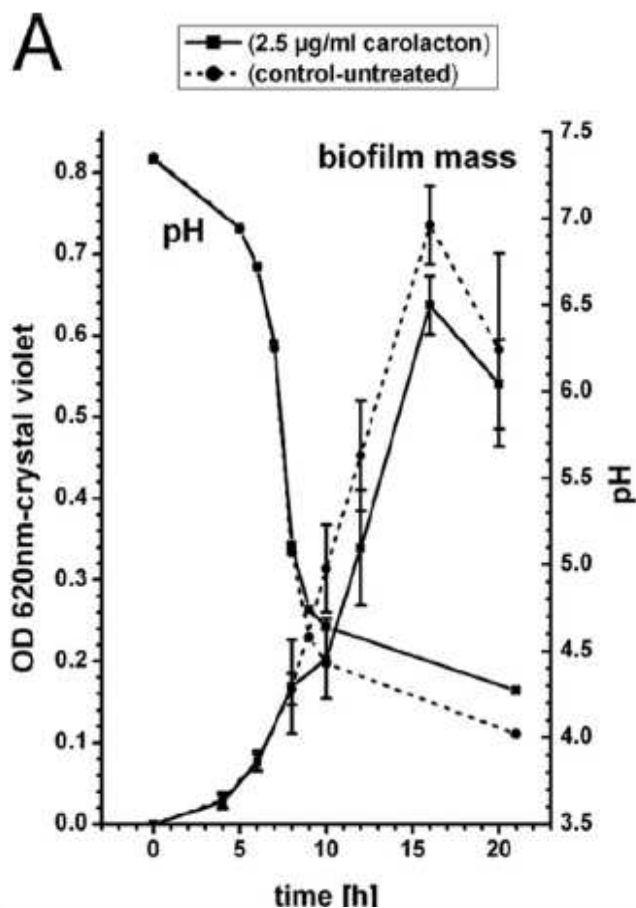


Abb. 9 Effekt von Carolacton auf die Biofilmmasse und der korrespondierende pH-Wert-Abfall. Mit Carolacton behandelte und unbehandelte Probe; mit Kristallviolett-Staining bestimmt.^[22]

In Abb. 9 ist zu sehen, dass in den ersten 7.5 h kein signifikanter Effekt auftritt. In der Kultivierungszeit zwischen 7.5 und 10 h ist allerdings eine leichte Differenz gegenüber der unbehandelten Probe zu erkennen. Nach Ende der 24 h des Experimentes gleichen sich unbehandelte und behandelte Probe wieder an, so dass von keinem nennenswerten Effekt auszugehen ist. Des Weiteren ist in Abb. 9 zu erkennen, dass der pH-Wert einen Einfluß auf die Beschädigung der Zellen hat. So wirkt **10** bei jedem pH-Wert zellwandschädigend auf die Biofilmmasse, führt jedoch nur unter pH=5 zum Tod der Zellen, was sich in der Differenz der beiden Kurven der Biofilmmasse zeigt.^[22]

Um zu bestimmen, welchen Einfluss die Wachstumsrate auf die Aktivität von **10** hat, wurden fünf planktonische Kulturen von *S. mutans* zu verschiedenen Zeitpunkten mit **10** versetzt (Abb. 10). In den Proben A, B und C wurde **10** in der Phase der Zellbildung

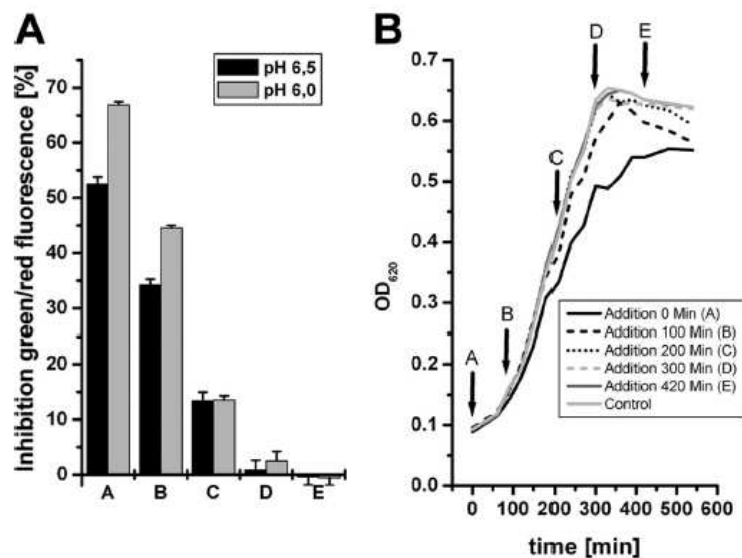


Abb. 10 Einfluß von Carolacton auf planktonische Zellen in der Wachstumsphase. Carolacton wurde in verschiedenen Wachstumsphasen zugegeben (A-E).^[22]

bereits gebildete Zellen. Ferner wurde deutlich, dass der initiale pH-Wert ausschlaggebend für den Effekt von **10** ist, aber nur in den Fällen A und B, also bei sehr früher Carolactonzugabe.^[22]

Um auszuschließen, dass aufgrund der Carbonsäurefunktion an der Seitenkette bei niedrigen pH-Werten eine Aktivitätssteigerung durch Ladungsänderung stattfindet und somit eine pH-abhängige Aktivität von **10** gegeben wäre, wurde Carolacton mit Diazomethan in den Methylester **12** überführt. Sowohl der Methylester **12** als auch Carolacton (**10**) mit der freien Säurefunktion werden erneut auf ihren Einfluß auf die Biofilmschädigung von *S. mutans* getestet. Dazu werden Lösungen mit drei verschiedenen Konzentrationen von **10** bzw. des Esters **12** verwendet. Abb. 11 zeigt, dass die Desaktivierung der Carboxylfunktion nahezu keinerlei Einfluss auf die Aktivität von **10** auf den Biofilm hat. In den Versuchen mit Lösungen der Konzentration 25 µg/mL und 2.5 µg/mL liegt die Differenz zwischen Ester **12** und **10** im Bereich des Fehlers. Lediglich im Versuch mit der Lösung der Konzentration 0.25 µg/mL ist eine Abnahme von 35% der Hemmung durch den Methylester **12** zu beobachten, dieses Ergebnis kann aber als natürliche Abweichung angesehen werden. Somit kann angenommen werden,

zugegeben, bei den Proben D und E in der stationären Phase. Die Zugabe von **10** in der zellbildenden Phase hat hier einen sichtbaren Effekt auf das Überleben der Zellen, während bei der Zugabe in der stationären Phase keine Wirkung sichtbar ist. Es kann daraus geschlossen werden, dass **10** ausschließlich einen Effekt auf sich bildende Zellen hat, nicht hingegen aber auf

dass die Carboxylfunktion des Carolactons (**10**) keinen Einfluss auf die biologische Aktivität des Carolactons (**10**) hat.^[22]

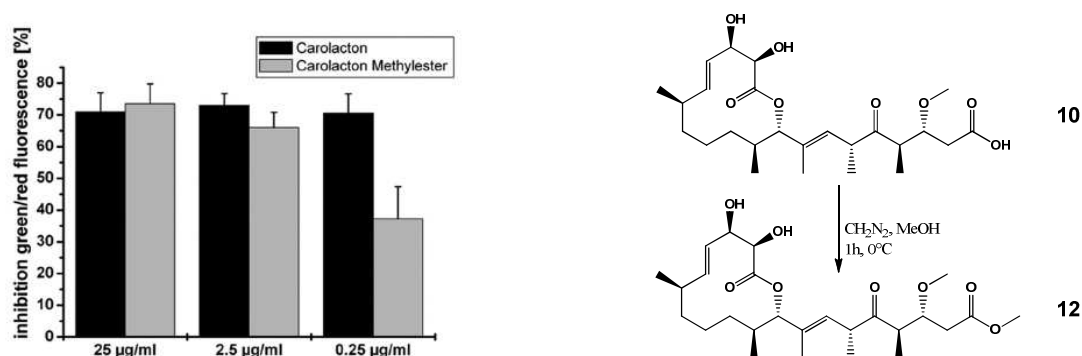


Abb. 11: Verminderung des Biofilmwachstums verursacht durch Carolacton (**10**) und Carolactonmethylester (**12**) im Vergleich bei drei verschiedenen Konzentrationen der Carolactonlösung; Synthese des Methylesters **12**.^[22]

In den bisherigen Studien zur Wirksamkeit von **10** wurde demnach gezeigt, dass die Art des Wachstums der Zellen eine große Rolle spielt. Entscheidend ist außerdem der initiale pH-Wert der entsprechenden Kultur. So fällt der pH-Wert in Biofilmen deutlich schneller ab, als in planktonischen Zellkulturen. Des Weiteren führt **10** bei pH-Werten über pH=5 nur zur Zellschädigung, während der Zusatz von **10** in Biofilmen von *S. mutans* bei einem pH-Wert von unter pH=5 zum Tod einiger Zellen führt. Die Carboxylfunktion an der Seitenkette von **10** konnte dabei als Ursache für die Aktivität ausgeschlossen werden, da entsprechende Versuche mit dem Methylester **12** auf keine Aktivitätsminderung hinwiesen.^[22]

Es wurde außerdem gezeigt, dass die Zellwandschädigung in großem Ausmaß erfolgen muss, da im Überstand der mit **10** behandelten Biofilme Moleküle mit sehr großen Massen wie DNA und β -Galactosidase identifiziert wurden. Die Größe der Moleküle bestätigt, dass sich große Löcher in der Zellwand befinden müssen, durch die die genannten Moleküle austreten können. Es wird hierbei vermutet, dass die Zellwandschädigung nicht durch Hemmung eines bestimmten enzymatischen Schrittes in der Biogenese erfolgt, sondern eher einen Prozess des Zellwand-Metabolismus stört. Dieses erfolgt ausschließlich in einem Prozess der Zellwandbildung während der Wachstumsphase der Zellen. Bei Zugabe von **10** nach der Wachstumsphase erfolgte kein hemmender Effekt durch **10**. Diese Tatsache könnte eine neue Strategie zur Bildung von wirksamen antibakteriellen Mitteln sein. Bisherige Medikamente zielen auf die Störung der Synthese von Proteinen und DNA der Bakterien ab und können so nur in der

Wachstumsphase der Bakterien eingesetzt werden. Carolacton wirkt ebenso nur auf wachsende Zellen bei *S. mutans*, dennoch könnte ein Wirkstoff der die Membranen der Zellen zerstört eine vielversprechende neue Anwendung sein.^[22]

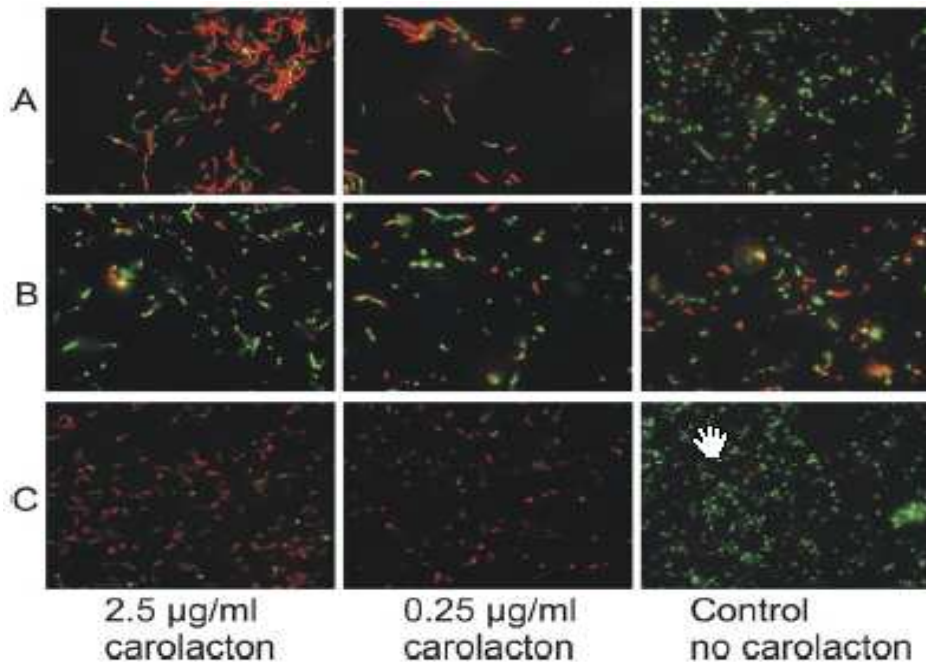


Abb. 12: Überprüfung der Unempfindlichkeit der pknB-Knockout-Mutante gegenüber Carolacton durch LIVE/DEAD-Staining und Identifizierung durch Fluoreszenzmikroskopie. Biofilme behandelt mit Carolacton (**10**) und ohne Carolacton von (A) Wildtyp, (B) pKnB Mutante, (C) ergänzender Strang.^[22]

Eine bedeutende Entdeckung der Arbeitsgruppe war außerdem die Identifizierung des Gens, welches für die Aktivität von **10** verantwortlich ist. So wurde festgestellt, dass die pKnB-Knockout-Mutante gegen Carolacton (**10**) unempfindlich ist, während der Wildtyp und der ergänzende Strang weiterhin durch die Behandlung von **10** beeinflusst wurden (Abb. 12).

3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von Synthesen, die den Zugang zu Derivaten von Carolacton (**10**) ermöglichen sollen.

Wie bereits in Kapitel 2 dieser Arbeit beschrieben, ist die Synthese von **10** und seinen Derivaten von immenser Bedeutung, da **10** bereits biologische Aktivität gezeigt hat und nun erforscht werden soll, ob durch ein oder mehrere Derivate eine Aktivitätssteigerung erwirkt werden kann.

In dieser Arbeit sollten Strategien entwickelt werden, um verschiedene Derivate von **10** in wenigen, schnellen und einfachen Synthesen herstellen zu können. Dabei wurde das Augenmerk darauf gelegt, dass durch die verwendeten Methoden möglichst viele Diastereomere herstellbar sind. Um die Synthese für verschiedene Derivate zugänglich zu machen, wurde eine konvergente Synthese geplant. Dafür wurde das Molekül in drei Teile zerlegt (Abb. 13). Die Syntheseentwicklung von Fragment 1 (**13**) und Fragment 2 (**14**) sind Bestandteil dieser Arbeit, die Synthese von Fragment 3 (**15,16**) ist Bestandteil der Arbeit von SURAPANENI.

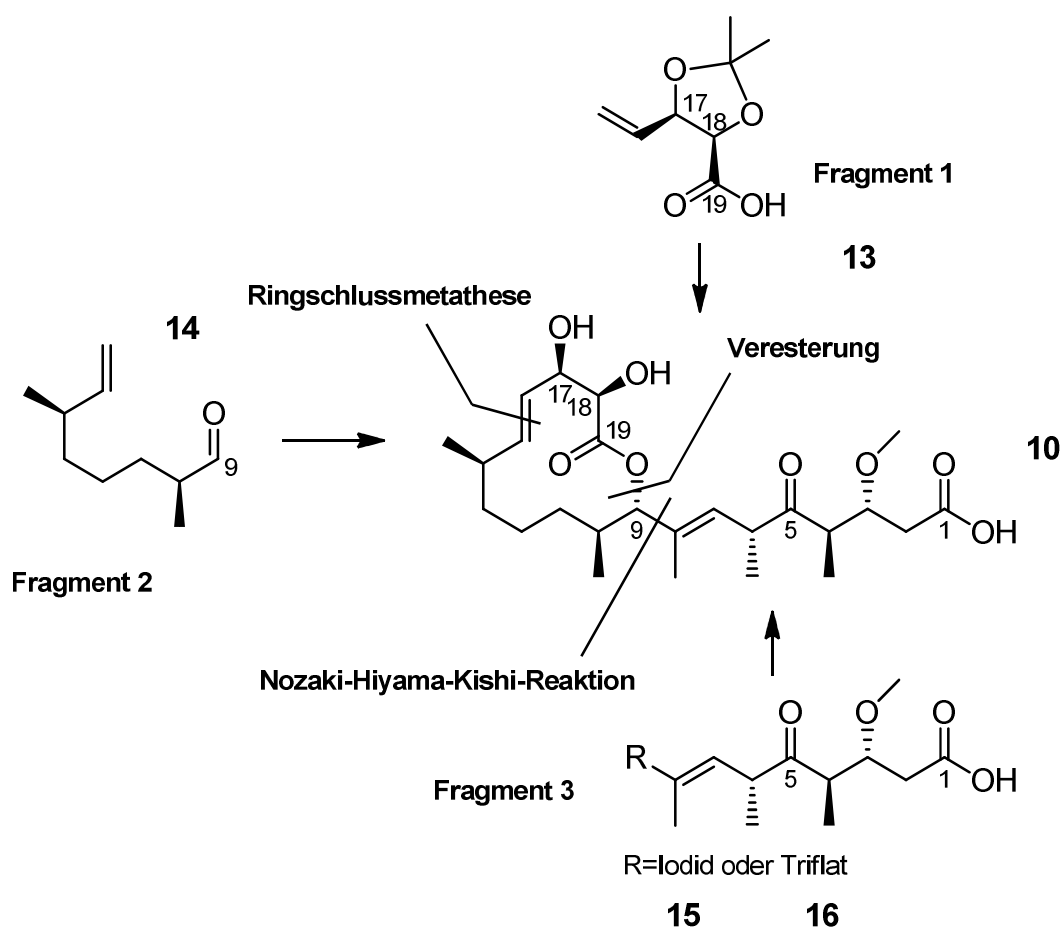


Abb. 13: Syntheseplan zur Herstellung von Derivaten von Carolacton (**10**)

Aus **13** und **14** soll der Makrolidring gebildet werden. Verbindung **13** stellt das Isopropyliden geschützte Acetal des entsprechenden Ringabschnitts dar und sollte deshalb in dieser Form synthetisiert werden, da die Dihydroxyfunktionen bei zahlreichen Reaktionen stören würden. Für Fragment 1 sollte ein Syntheseplan sowohl für das *R,R*-Enantiomer **13** als auch für das *S,S*-Enantiomer **17** entwickelt werden. Für Fragment 2 (**14**) sollte eine Syntheseroute entwickelt werden, in welcher ebenfalls die Herstellung aller möglichen Derivate zugänglich ist. Die Synthese sollte kurz und einfach in der Durchführung sein und die Herstellung der *S*- bzw. *R*-Konfiguration an C-2 bzw. C-6 ermöglichen. Des Weiteren sollten Versuche zur Ringbildung mit vereinfachten Verbindungen durchgeführt werden, um die prinzipielle Anwendbarkeit der Veresterung und der Metathese zu erproben. Ebenso sollte die Einführung der Seitenkette durch Reaktion mit vereinfachten Verbindungen durchgeführt werden.

4 Synthesen

4.1 Synthesen zu Fragment 1

Das Grundgerüst des Fragments 1 (**13**) stellt eine Dihydroxypentensäure dar, in welcher die Dihydroxyfunktion durch ein Isopropylidenacetal geschützt ist. Da die beiden Hydroxyfunktionen sowohl auf die Veresterung als auch auf Kupplungs- und Oxidationsreaktionen der Seitenkette störend wirken könnten, wurde in allen Synthesen die geschützte Verbindung verwendet. Die Abspaltung der Acetalschutzgruppe soll erst am Ende aller Synthesen erfolgen.

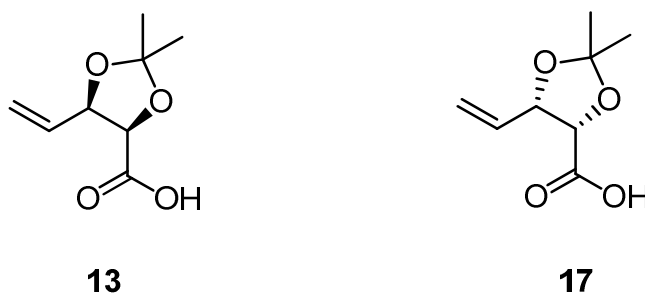


Abb. 14: Fragment 1 (**13**) und sein *S,S*-Diastereomer **17**

Fragment 1 soll sowohl in der natürlichen Konfiguration als *R,R*-Diastereomer, als auch als *S,S*-Diastereomer **17** hergestellt werden, um die Synthese verschiedener Derivate von Carolacton zu ermöglichen.

4.1.1 Synthese von (2*S*,3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (**17**)

Zunächst wurde Verbindung **17** mit *S,S*-Konfiguration an den beiden Hydroxygruppen hergestellt, da diese ausgehend von kommerziell erhältlichen Substanzen schnell synthetisiert werden konnte. Die Verbindung konnte somit schon früh verwendet werden, um parallel zur Synthese des zweiten Fragmentes schon Versuche zur Ringbildung zu unternehmen. Ausgehen sollte die Synthese des *S,S*-Enantiomers **17** vom kommerziell erhältlichen (*R,R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-erythronolacton **18**, welches sich in drei Stufen durch Standardreaktionen zur gewünschten Säure **17** umsetzen lässt. Die Konfiguration der geschützten Hydroxyfunktionen kehrt sich während der Synthese um, so dass das entsprechende *S,S*-Enantiomer **17** gebildet wird.

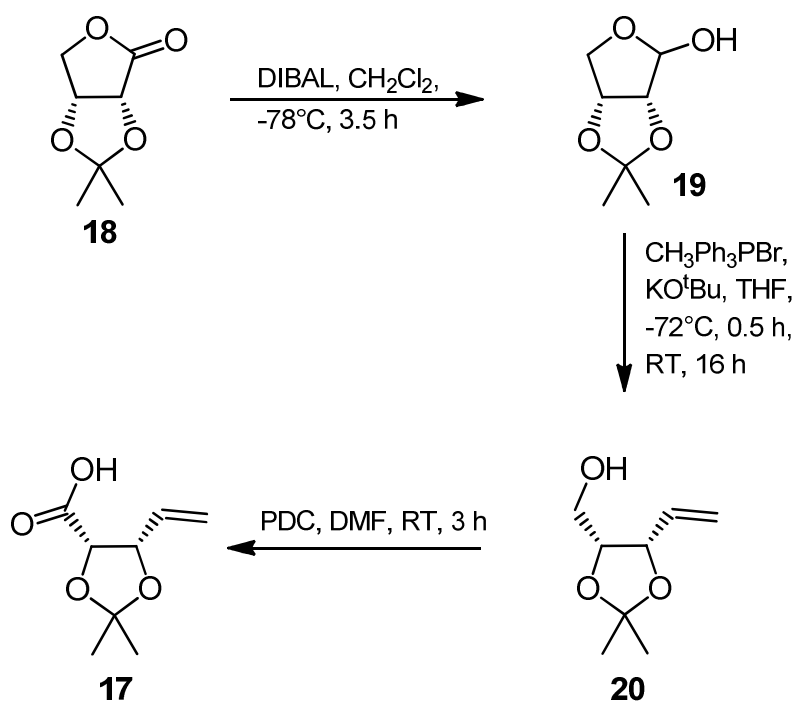


Abb. 15: Synthese von (2*S*, 3*S*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (**17**)

Der erste Schritt der Synthese beinhaltet die Reduktion der Carbonylfunktion zum Halbacetal **19** (Abb. 15). Die Reaktion wird mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) nach COHEN realisiert.^[24] Anschließend wird **19** einer Wittigreaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid unterzogen, wobei als Base Kaliumtertbutoxid dient.^[25] Das entstandene ungesättigte Lactol **20** wird daraufhin mit Pyridiniumdichromat in Dimethylformamid zur Carbonsäure oxidiert.^[26] Die Reinigung erwies sich durch die hohe Polarität der Carbonsäure als schwierig, so dass lediglich das Dimethylformamid am Hochvakuum entfernt wurde und das Produkt ohne weitere Aufarbeitung verwendet wurde.

4.1.2 Synthese von (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (**13**)

Da das *R,R*-Enantiomer von 2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure **13** oder verwandte Verbindungen, die als Vorstufe hätten dienen können, nicht kommerziell erhältlich waren, wurden verschiedene Syntheserouten zur Herstellung untersucht. In der Variante nach BALLOU^[27] wird von *D*-Arabinose **21** ausgegangen (Abb. 16).

4.1.2.1 (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (13) ausgehend von D-Arabinose (21)

Die erste durchgeführte Synthese geht von *D*-Arabinose (**21**) aus und es werden zunächst verschiedene Schutzgruppen eingeführt. Die Hydroxyfunktion in 1-Position von *D*-Arabinose (**21**) wird mit Benzylalkohol säurekatalytisch geschützt. Dabei wird regioselektiv die Hydroxyfunktion in 1-Position angegriffen, da sie durch den stabilisierenden Effekt des Sauerstoffes besondere Reaktivität gegenüber den anomeren in 2,3,4-Position besitzt. Anschließend werden die Hydroxyfunktionen in 3- und 4-Position als 1,3-Dioxolan geschützt, da bevorzugt die *cis*-ständigen reagieren.

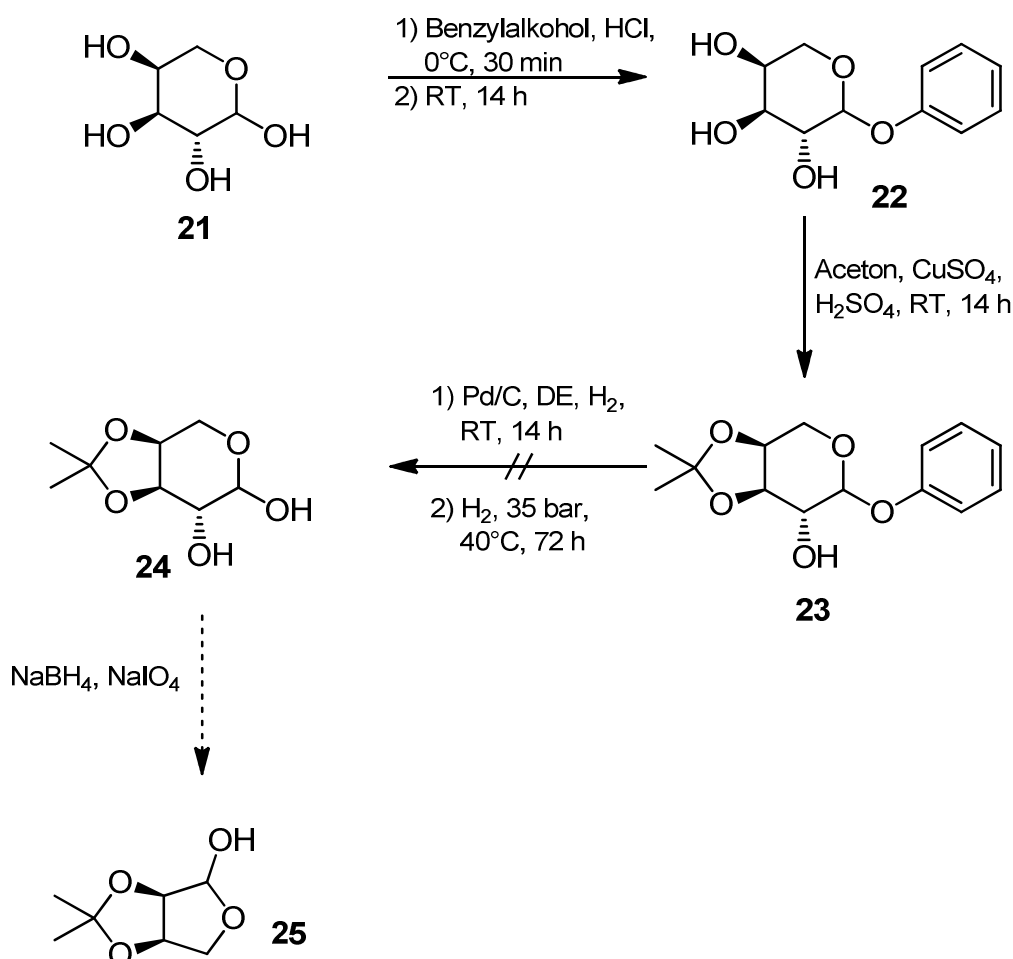


Abb. 16: Synthese von 2,2-Dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**25**) aus *D*-Arabinose

Dieses wird durch Reaktion mit Aceton, katalysiert mit Kupfersulfat und Schwefelsäure, realisiert.^[28] Die verwendete Schutzgruppe ist resistent gegen diverse Reaktionsbedingungen, z.B. gegen Basen. Abgespalten wird das Acetal nur in Gegenwart

von Lewissäuren, ist jedoch gegen Brönstedt-saure Aufarbeitung stabil. Des Weiteren haben Dioxolane geringere R_f -Werte was die chromatographische Reinigung erleichtert.^[29] Allerdings wurde bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung eine partielle Abspaltung der Schutzgruppe beobachtet, so dass Verbindungen dieser Art im Folgenden nur auf kurzen und schnellen Kieselgelsäulen behandelt wurden. In der nächsten Stufe soll die Benzylschutzgruppe wieder abgespalten werden. Dazu wird nach BALLOU Palladium auf Kohle in Gegenwart von Wasserstoff verwendet.^[27] Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur und Normaldruck gerührt. Da nach massenspektrometrischer Auswertung keine Abspaltung zu identifizieren war, wurde die Reaktionsmischung für 72 h bei 40 °C und 15 bar im Autoklaven fortgesetzt. Nach erneuter massenspektrometrischer Untersuchung konnte erneut als Hauptkomponente lediglich das Edukt **23** identifiziert werden. Als Nebenprodukt waren Spuren von Benzylalkohol sowie Spuren vom Dimethylether zu sehen. Da hier die Standardmethode zur Abspaltung von Benzylschutzgruppen verwendet wurde^[30], ist schwer zu erklären, warum diese Substanz eine enorme Resistenz gegen die harschen Reaktionsbedingungen zeigte.

Im vierten Schritt sollte eine durch Natriumperiodat initiierte Umlagerung erfolgen die zum geschützten Erythronolacton **25** geführt hätte, welches wiederum analog zu Synthese 4.1.1 (Abb. 15) weiterverarbeitet worden wäre.

4.1.2.2 Synthese von (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxypentensäure (13) via Isomerisierung von *O*²,*O*³-Dibenzyl-*O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-Ascorbinsäure (38)

Sowohl *L*-Isoascorbinsäure (**29**) bzw. *D*-Ascorbinsäure (**28**) sind wichtige chirale Bausteine für die Synthese von Naturstoffverbindungen. Daher ist es hilfreich, eine Methode zu entwickeln um diese aus den kommerziell erhältlichen *L*-Ascorbinsäure (**26**) als auch *D*-Isoascorbinsäure (**27**) herzustellen.

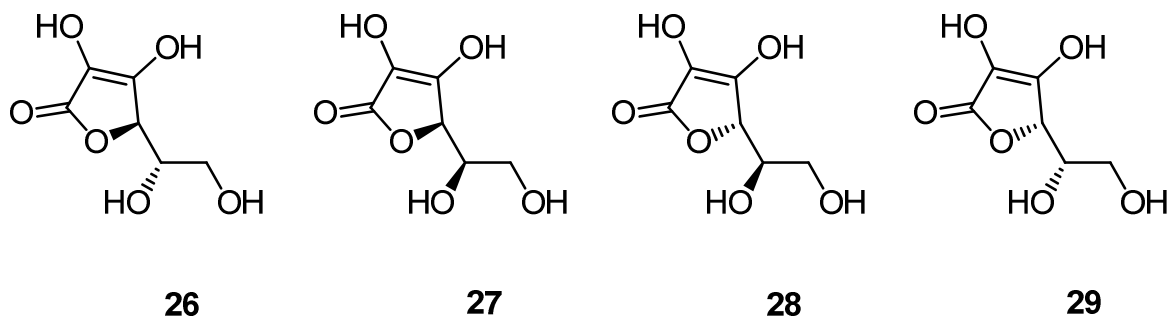


Abb. 17: L-Isoascorbinsäure (26), D-Ascorbinsäure (27), L-Ascorbinsäure (28) und D-Isoascorbinsäure (29)

So wird z.B. nach BENHAOUA^[31] der Ringsauerstoff in verschiedenen Lactonen durch eine Aminogruppe ersetzt und so zu einem Iminozucker, der hemmend auf spezielle Enzyme wirkt, z.B. Glucosidasen. Die Hemmung dieser Enzyme, welche für die Hydrolyse glycosidischer Bindungen zu Rückständen von Oligosacchariden und Sacchariden verantwortlich ist, spielt eine wichtige Rolle in biologischen Prozessen, z.B. in Bezug auf Krebs und Diabetes, und nimmt daher einen wichtigen Platz in der Forschung ein.

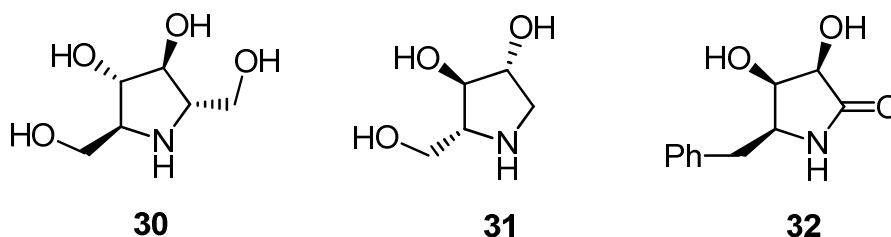


Abb. 18: Inhibitoren von Glucosidase. 2,5-Dihydroxymethyl-3,4-dihydroxypyrrolidine (30), 1,4-Dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (31), *cis*-5-Benzyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinone (Streptopyrrolidin) (32)

Eine weitere Anwendung ist die Synthese von Queuosin (**33**) (Abb. 19).^[32] Es wird vermutet, dass Queuosin (**33**) und seine Derivate **34** und **35** eine regulierende Rolle im translatorischen Prozess der Dekodierung von genetischer Information in Ribosomen darstellen. Dabei wird angenommen, dass diese Basen ein Bestandteil des großen Spektrums von Nucleotiden sind, die wiederum Einfluß auf die Funktion der tRNA haben.

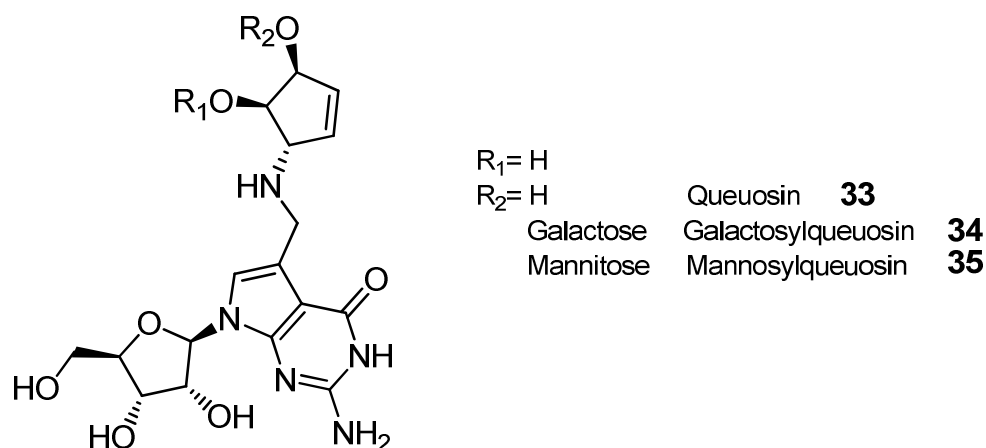


Abb. 19: Queuosin (33) und seine Derivate 34,35

Aufgrund der pharmakologischen Bedeutung von Ascorbinsäurederivaten beschäftigten sich STACHEL und SCHACHTNER mit einer allgemein anwendbaren Synthese für die nicht kommerziell erhältlichen Isomere *L*-Ascorbinsäure (**28**) bzw. *D*-Isoascorbinsäure (**29**). Dabei versuchten sie zunächst die Verbindungen über die entsprechenden Thio-, Aza- und Carbanaloga herzustellen, konnten aber nur racemische Gemische erhalten.^[33]

Eine erfolgreichere und hier angewendete Methode erfolgte über eine direkte Isomerisierung, die durch eine Ringöffnung gefolgt von einer Rezyklisierung realisiert wird (Abb. 20).^[34]

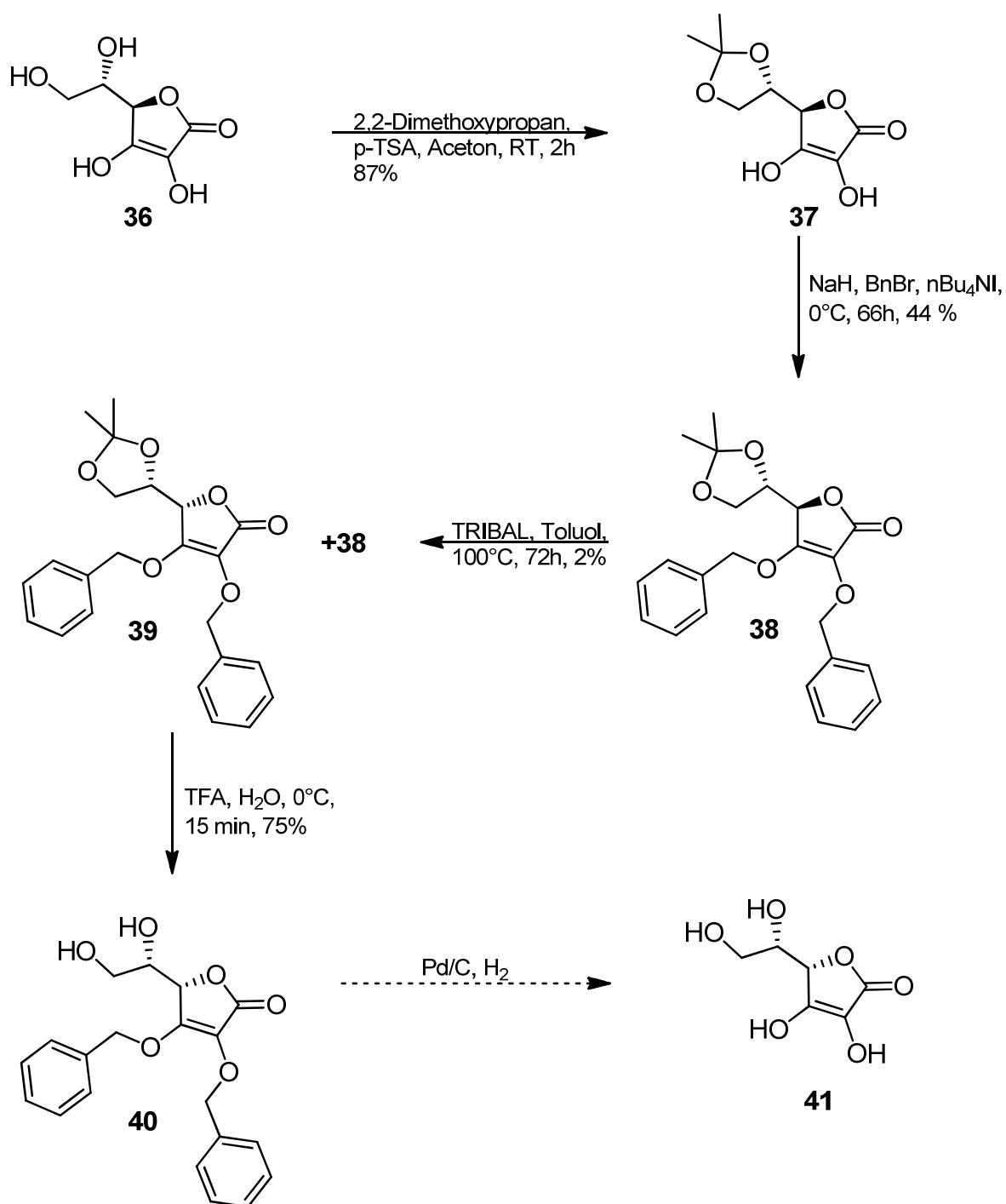


Abb. 20: Synthese von *O*²,*O*³-Dibenzyl-*L*-isoascorbinsäure via Isomerisierung von *O*²,*O*³-Dibenzyl-*O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-ascorbin-säure (**38**)

Dabei wird eine Ringöffnung des Lactons nach WEINREB^[35] durchgeführt. WEINREB benutzte das Reagenz Diethylaluminium-*N*-methoxy-*N*-methylamid, hier wird die Synthese mit Triisobutylaluminium (TRIBAL) realisiert. Zuvor werden jedoch die Hydroxyfunktionen von **36** in 5,6-Position als Isopropylidenacetal geschützt und im darauf folgenden Schritt die Hydroxyfunktionen in 2,3-Position. Hierzu werden die

sekundären Alkohole von **37** mittels Benzylbromid in die entsprechenden Benzylether konvertiert.

Der Mechanismus der Isomerisierung zu **39** wurde nicht vollständig geklärt. Ein Claisen-ähnlicher Mechanismus nach LIU kann ausgeschlossen werden.^[36]

Ein mögliches Zwischenprodukt könnte anhand der Struktur **A** beschrieben werden (Abb. 21). Durch Deprotonierung des Lactons durch die ambiphile Verbindung TRIBAL und unter Abspaltung von Isobutan würde sich das 1,2,3,4-Dehydrolacton **36** bilden, in dem die Hydroxyfunktion in 1-Position an das Aluminium koordiniert ist. Bei Aufarbeitung mit deuterierter Schwefelsäure konnte aber keine deuterierte Verbindung festgestellt werden, so dass dieses Zwischenprodukt ausgeschlossen werden konnte.

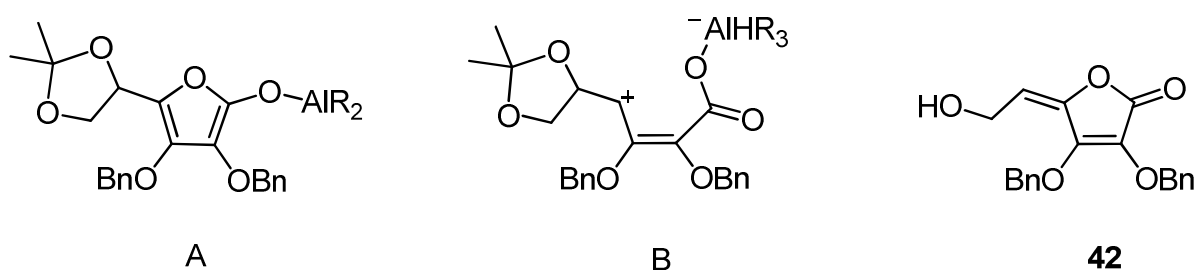


Abb. 21: Mögliche Zwischenprodukte der Isomerisierung von *O*²,*O*³-Dibenzyl-*O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-ascorbin-säure **38** zu *O*²,*O*³-Dibenzyl-*O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-isoascorbin-säure **39**

Das zweite mögliche Zwischenprodukt, und auch das wahrscheinlichere, wird durch Verbindung **B** charakterisiert. Das Aluminium koordiniert hier an den endocyclischen Sauerstoff und öffnet so den Ring. Die Bindung zur Carboxylgruppe ist jetzt frei drehbar. Bei der Rezyklisierung kann der Sauerstoff nun von beiden Seiten angreifen und man erhält eine Mischung aus beiden Diastereomeren mit einem Diastereomerenverhältnis von *dr*=95:5 von *L*-Isoascorbinsäure zu *L*-Ascorbinsäure.

Das durch Eliminierung entstehende Nebenprodukt **42**, was nach STACHEL UND SCHACHTNER^[34] ebenfalls entstehen sollte, wurde bei der Untersuchung der Produkte nicht festgestellt.

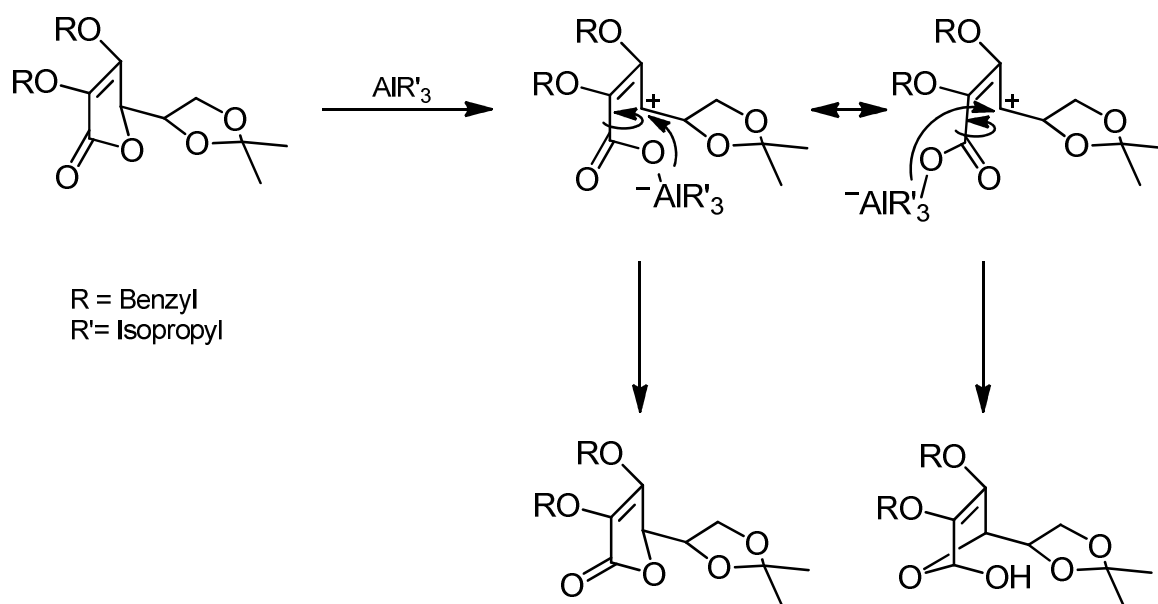


Abb. 22: Vorgeschlagener Mechanismus der Isomerisierung von $0^2,0^3$ -Dibenzyl- $0^5,0^6$ -(1-methylethyliden)-L-ascorbin-säure **38**

Die Strukturen der beiden Diastereomere von **38** und **39** wurden mittels NMR aufgeklärt (Abb. 23).

Wie man im Vergleich der Spektren sehen kann, ist sowohl die Verschiebung als auch die Kopplung der Protonen H-8 und H-4 deutlich unterschiedlich. Atom H-4 ist im *R,S*-Isomer, also im Edukt **38** höher verschoben, während Atom H-8 im *R,R*-Isomer, also im Produkt **39** deutlich zu höherem Feld verschoben ist. Das kann damit erklärt werden, dass die genannten Protonen durch die räumliche Lage zum Lactonringsauerstoff bzw. zum Benzylethersauerstoff beeinflusst werden.

Die Kopplungskonstante von H-8 mit H-5 beträgt im *R,S*-Isomer $J=3$ Hz und im *R,R*-Isomer $J=4$ Hz. Nach einschlägiger Literatur würde für *syn* stehende Protonen eine Kopplung von 2-5 Hz erwartet, während für *anti* stehende Protonen eine Kopplung von 7-12 Hz erwartet würde. Die Erklärung für die nur geringe Differenz von 1 Hz zwischen den beiden Isomeren ist die freie Drehbarkeit der Bindung zwischen C-8 und C-5. Daher ist im NMR einen Mittelwert der verschiedenen möglichen Kopplungen zu beobachten. Hiernach kann also keine genaue Aussage über die Konfiguration der Isomere getroffen werden. Dennoch kann die Tendenz nach HVOSLEF und PETERSEN bestätigt werden.^[37] Hier wurden die Dehydroderivate von L-Ascorbinsäure und D-Isoascorbinsäure mittels NMR-Spektren untersucht. Die Kopplungskonstante zwischen C-8 und C-5 der dort untersuchten Dehydro-L-ascorbinsäure (DHA) beträgt 0.9 Hz (hier 3 Hz) während die

equivalente Kopplung in Dehydro-*D*-Isoascorbinsäure (DHI) mit 4.4 Hz (hier 4 Hz) deutlich höher ist.

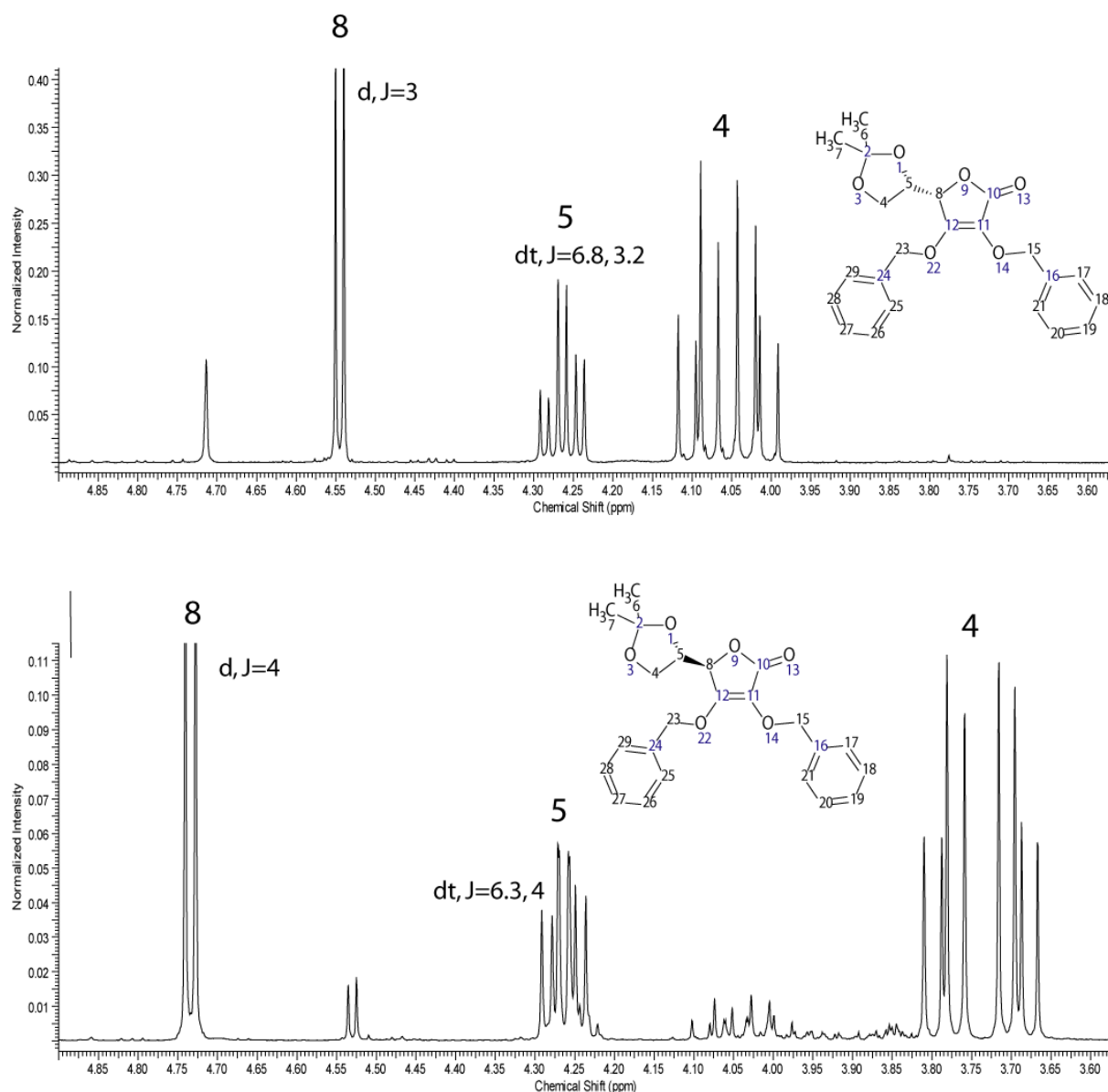


Abb. 23: Ausschnitt aus den ¹H-NMR-Spektren von Verbindungen 38 und 39

Das gewünschte Isomer **39** wurde anschließend säulenchromatographisch abgetrennt und im nächsten Schritt nach Abspaltung der Acetalschutzgruppe in das 5,6-Diol **40** konvertiert. Der abschließende Schritt, die Abspaltung der Benzylschutzgruppen scheiterte allerdings ebenso wie in Synthese 4.1.2.1.

4.1.2.3 Synthese von (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-hydroxy-4-pentensäure (**13**) ausgehend von *D*-Ribonolacton (**43**)

Als geeignet erwies sich schließlich die Synthese nach JÄGER und HÄFELE.^[38] Hier wird ausgehend von *D*-Ribonolacton (**43**) die Pentensäure **13** in 3 Stufen hergestellt. Die Synthese wurde bereits in meiner Masterarbeit beschrieben, wurde dann aber nicht weiter verfolgt, da die Acetalisierung des 2,3-Diols **43** im ersten Schritt geringe Ausbeuten lieferte. Die Einführung der Acetalgruppe in der von JÄGER und HÄFELE beschriebenen Synthese geht auf die Vorschrift von HOUGH, JONES und MITCHELL zurück.^[39] Ribonolacton **43** wird hier mittels Aceton und konzentrierter Salzsäure in das entsprechende Acetonid umgewandelt, war jedoch nicht erfolgreich. Auch eine zweite Variante nach COHEN und BANNER, die *p*-Toluolsulfonsäure und 2,2-Dimethoxypropan verwendet, lieferte nur geringe Ausbeuten (13% geschütztes Ribonolacton **44**).^[24] Die Zugabe von Magnesiumsulfat, welches das während der Reaktion entstehende Wasser entziehen sollte, lieferte keine Verbesserung. Ebenso blieb die Zugabe von Molekularsieb ergebnislos. In der Variante nach BOOTH wurde Aceton, konzentrierte Schwefelsäure und Kupfersulfat verwendet.^[40] Auch unter diesen Reaktionsbedingungen konnte kein Produkt festgestellt werden.

Des Weiteren wurde nach WEST^[41] bzw. nach EVANS^[42] die Säure substituiert und Camphersulfonsäure anstelle von konzentrierter Schwefelsäure und *p*-Toluolsulfonsäure verwendet. Diese Reaktion lieferte **44** zumindest in 8% Ausbeute.

Alle Reaktionen wurden außerdem zusätzlich im Ultraschallbad durchgeführt, was aber in keinem der Fälle zu einer Verbesserung der Ausbeuten geführt hat.

Die Synthese von **13** wurde schließlich vom kommerziell erhältlichen, aber sehr teuren 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-ribonolacton (**44**) aus durchgeführt.

Im ersten Schritt wird der primäre Alkohol **44** in das Bromid **45** mit Hilfe von Triphenylphosphin und *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan überführt (Abb. 24). Anschließend folgt eine Eliminierung von HBr durch Zink/Kupfer-Paar.

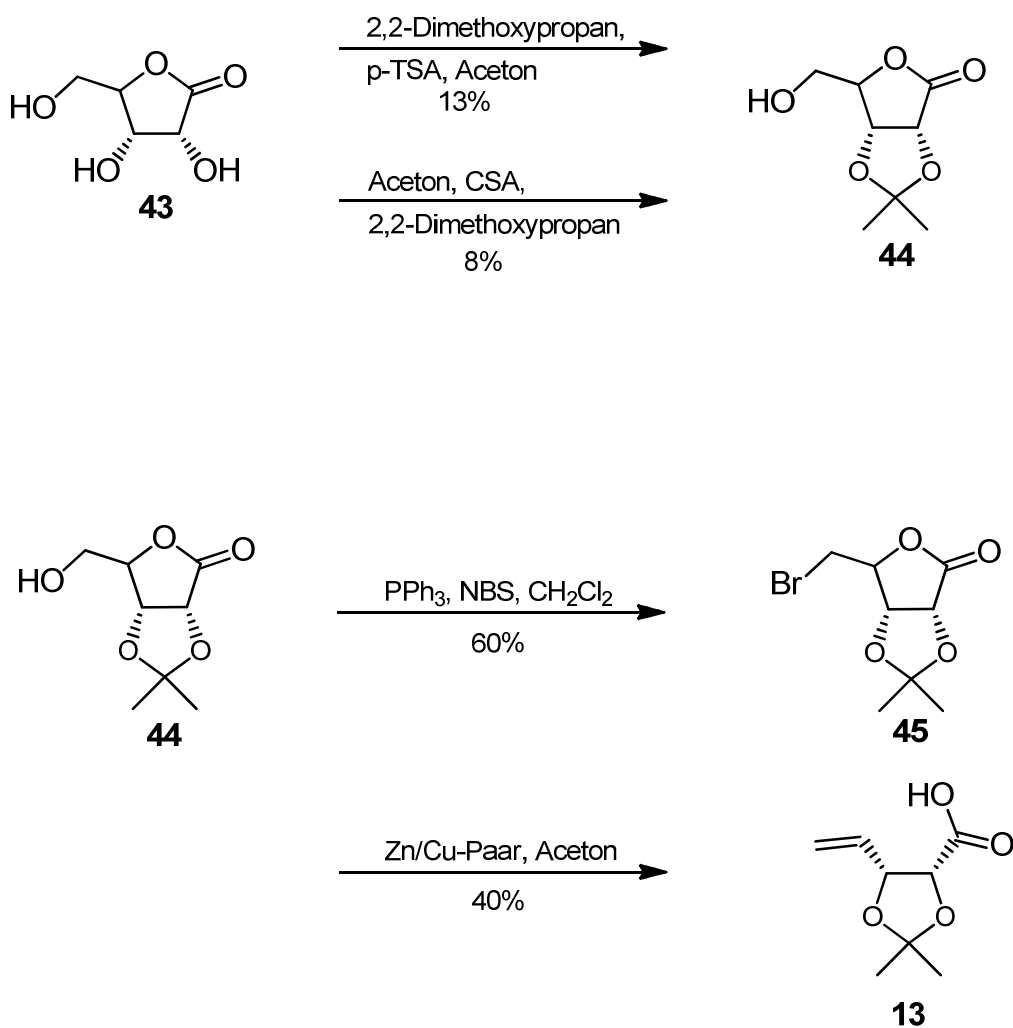


Abb. 24: Synthese von (2*R*,3*R*)-2,3-O-Isopropyliden-4-Pentensäure (**13**) nach JÄGER und HÄFELE^[38]

Zink-Kupfer-Paar wird durch Zugabe von Kupfersulfat zu Zinkpulver hergestellt. Dabei gibt das Zink teilweise seine Elektronen an das Kupfer ab und es entstehen elementares Kupfer und Zn²⁺-Ionen.

Das Zink greift bei der Eliminierung ähnlich der Reformatszki-Reaktion^[43] am Brom an und es findet eine Elektronenübertragung statt (Abb. 25). Das Zinkbromid koordiniert nun an den Ringsauerstoff während die Bindung des Bromids **45** einklappt und den Ring öffnet. Es bildet sich eine terminale Doppelbindung und das Zinkalkoholat **47**, welches nach saurer Aufarbeitung zur gewünschten Carbonsäure **13** führt.^[44]

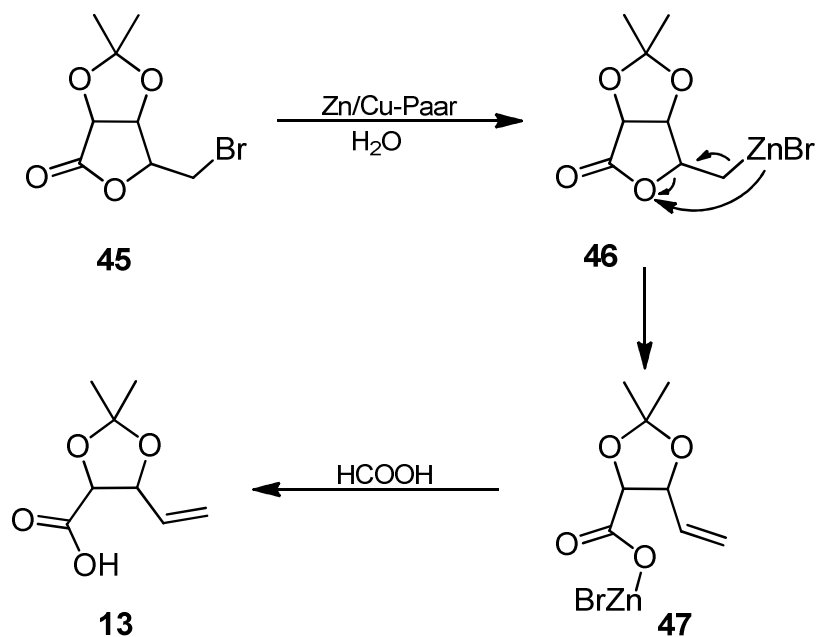
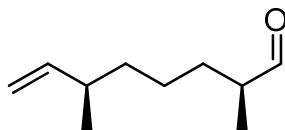


Abb. 25: Vorgeschlagener Mechanismus der Zn/Cu-Eliminierung

Die Anwendungen des Zink-Kupferpaares sind vielfältig. So wird es in der Herstellung von chiralen Iminiumsalzen,^[45] in der Synthese von Antibiotika^[46] oder zur Kopplung von Alkenylhalogeniden an Carbonylverbindungen verwendet.^[47]

4.2 Synthesen zu Fragment 2



14

Abb. 26: Struktur von (2*S*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-al (14)

Die Synthese von Verbindung **14** wurde in acht verschiedenen Varianten versucht. Der erste Syntheseansatz ergab sich aus einem in der Natur vorkommenden Terpen, da die Struktur der Verbindung **14** terpenoiden Ursprungs ist. Daher lag es nahe, ein Terpen zu verwenden, welches bereits ein chirales Zentrum in der richtigen Konfiguration aufwies. Hier bot sich (-)- β -Citronellen (**79**) an, da die Methylgruppe an C-6 bereits in der gewünschten Konfiguration vorliegt, nämlich in der *R*-Konfiguration. Es werden in dieser Arbeit zwei Synthesen ausgehend von (-)- β -Citronellen (**79**) beschrieben (4.4.1 und 4.4.7), wobei die in Kap. 4.4.1 beschriebene nicht zum Erfolg führte. Somit musste eine Syntheseroute entwickelt werden, die die Verbindung von Grund auf aufbaut. Da die Verbindung zwei Stereozentren besitzt mussten hier zwei verschiedene stereoselektive Methoden angewandt werden. Kapitel 4.4.2-4.4.5 behandeln diese Synthesen, in denen versucht wurde, Verbindung **14** mittels verschiedener Kupplungsreagenzien und chiraler Katalysatoren zu entwickeln. Kapitel 4.4.6 beschreibt die Synthese aus einem weiteren, cyclischen Terpen, (-)-Menthon (**61**). Das letzte Kapitel 4.4.8 beinhaltet die bereits angesprochene zweite Synthese ausgehend von (-)- β -Citronellen (**79**), welche zunächst die Spaltung der Doppelbindung von C-6 und C-7 vorsieht, um anschließend eine chirale Verbindung zur Bildung des richtigen Diastereomers einzuführen. In Abb. 27 ist eine Übersicht aller Synthesen zu Verbindung **14** abgebildet.

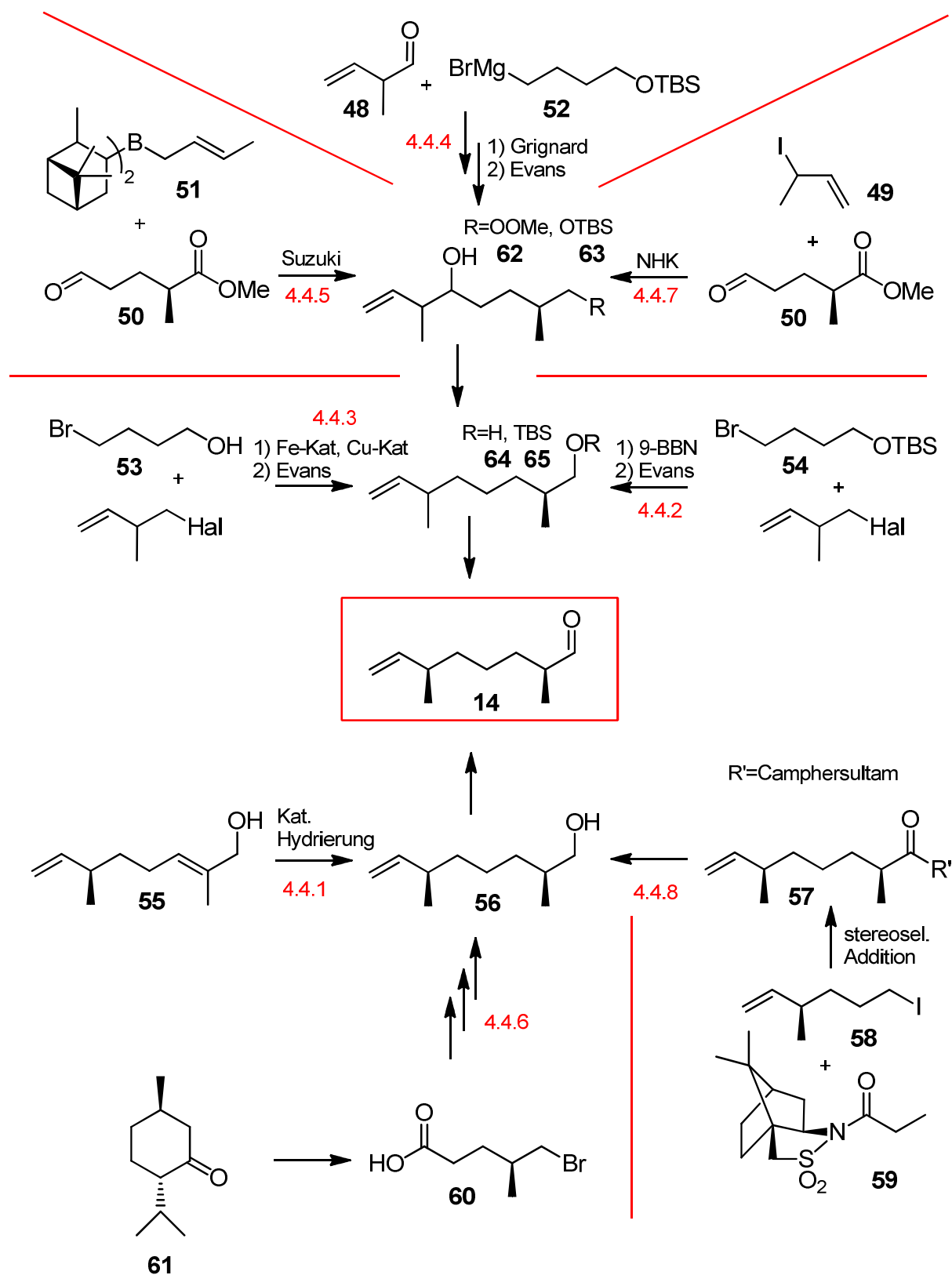


Abb. 27: Synthesenübersicht zu Verbindung 14

4.2.1 Synthese von Verbindung 14 via Ruthenium-Binap-Katalyse

Wie bereits beschrieben ging die erste Syntheseroute von (-)- β -Citronellen (**79**) aus, welches terminal oxidiert wird und anschließend mit Hilfe eines Ruthenium-Bis(diphenylphosphin)1,1'-binaphtalen-Katalysators (Ru-Binap) regio- und stereo-selektiv hydriert wird (Abb. 29).

Ruthenium-Binap-Katalysatoren sind hilfreiche Reagenzien für die regioselektive Hydrierung von Allylalkoholen.^[48] Eine weit verbreitete Anwendung ist die der Hydrierung von Geraniol (**66**) und seinen Derivaten. Da das Rutheniumatom des Katalysators an das Sauerstoffatom der Hydroxygruppe koordiniert, wird hier regioselektiv nur die Doppelbindung in 2-Position, nicht aber die Doppelbindung in 6-Position angegriffen (Abb. 28). Das entstehende chirale Zentrum wird stereoselektiv gebildet, da der sehr große Binap-Ligand eine sterische Hinderung verursacht und somit nur den Angriff des Wasserstoffes von einer Seite erlaubt, je nach verwendetem Katalysator.

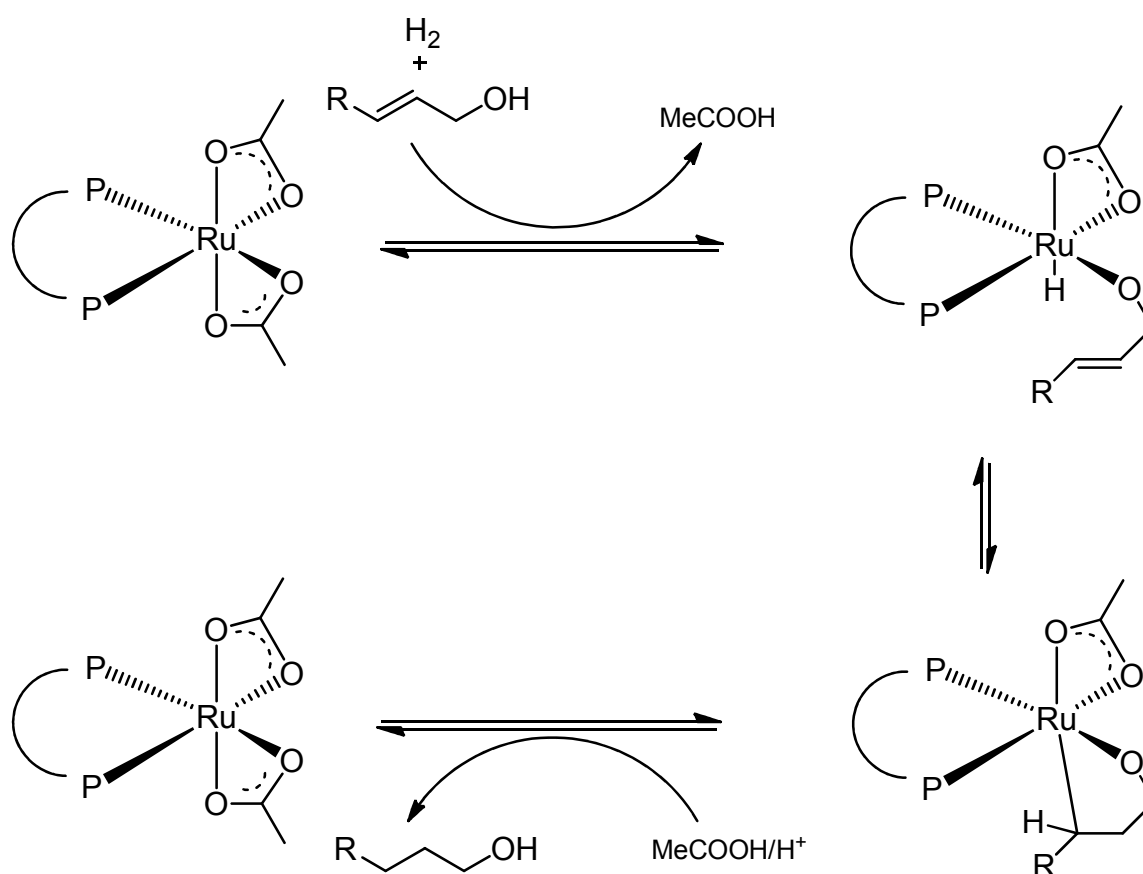


Abb. 28: Mechanismus Ru-Binap-katalytische, asymmetrische Hydrierung^[49,50]

Der verwendete Katalysator bietet a) hohe optische Reinheiten und chemische Ausbeuten, b) regioselektive Reaktionen ohne dass die Doppelbindung in 6-Position angegriffen wird, c) hohe Turnoverraten und d) die einfache Rückgewinnung des Katalysators.

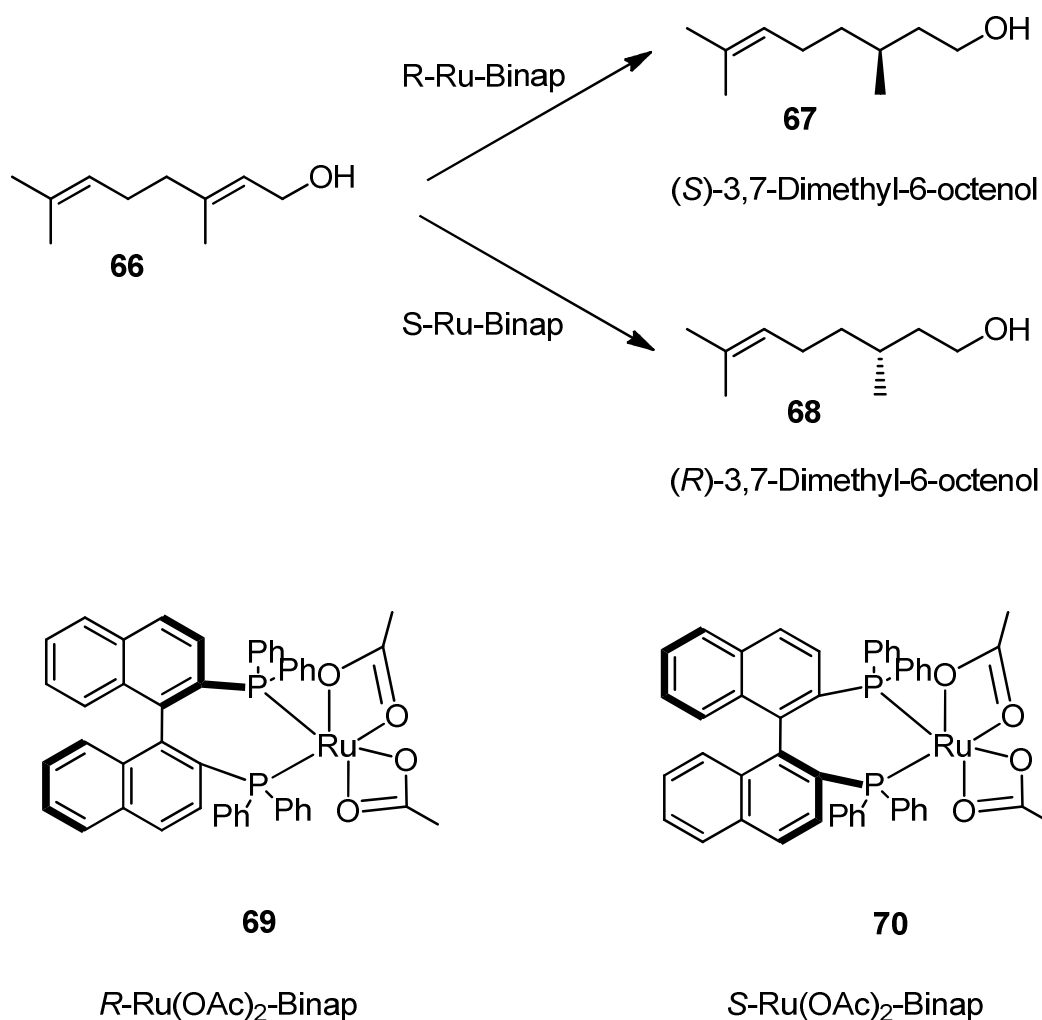


Abb. 29: Enantioselective Hydrierung mit Ru-Binap-Katalysatoren **69** und **70** von 3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-ol (**66**)

Die nach NOYORI erhaltenen Enantiomerenüberschüsse liegen mit Werten von 96-98 % *ee* im sehr guten Bereich und das dihydrierte Nebenprodukt wird mit weniger als 0.5 % gebildet.^[51] Des Weiteren beschreibt NOYORI, dass auch das um eine CH₂-Gruppe erweiterte 4,8-Dimethyl-3,7-nonendiol (**71**) stereoselektiv hydriert werden kann (Abb. 30)

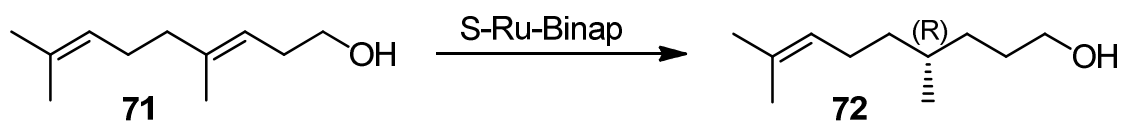


Abb. 30: Stereoselektive Hydrierung von Homoallylalkoholen nach NOYORI^[51]

Weitere oft verwendete Binap-Katalysatoren sind in Abb. 31 zu sehen. Bei Katalysator **73** wurden die Phenylgruppen durch Tollyliganden ersetzt, bei Katalysator **74** die Methylgruppen durch *tert*-Butylgruppen.

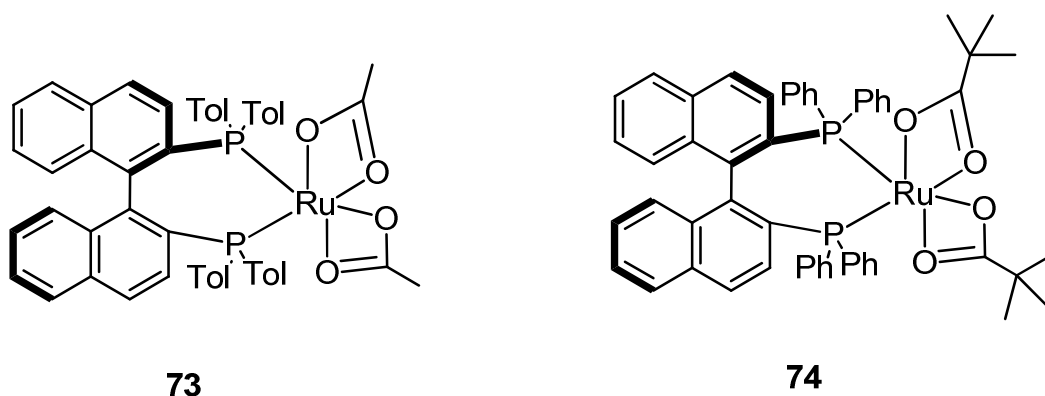


Abb. 31: Binap-Katalysatoren -2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]ruthenium(II) (**73**) und 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]ruthenium(II) (**74**)

Katalysator **73** wird unter anderem in der Herstellung von Verbindung **77** durch asymmetrische Hydrierung verwendet, indem eine stufenweise Einführung von stereogenen Zentren durchgeführt wird (Abb. 32).^[52] Hier wird der Ru-Binap-Katalysator in Kombination mit einem Iridiumkatalysator eingesetzt.

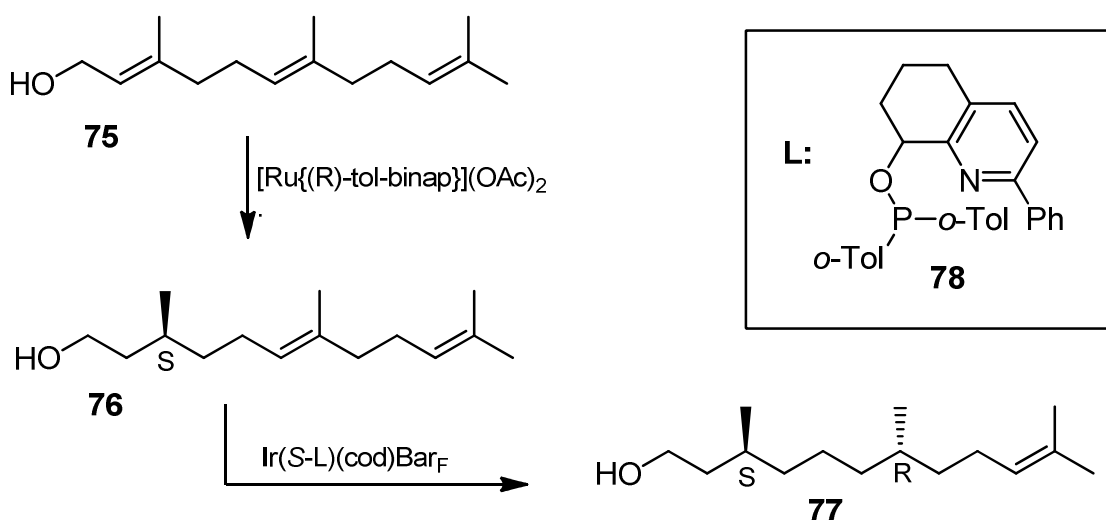


Abb. 32: Stufenweise Hydrierung nach PFALTZ^[53]

Der erste Schritt der in dieser Arbeit durchgeführten Synthese beinhaltet die Oxidation einer terminalen Methylgruppe zu einem Alkohol/Aldehyd-Gemisch (Abb. 33). Diese wird nach SNIDER mit Selendioxid und *tert*-Butylhydroperoxid in Dichlormethan durchgeführt.^[54] Dabei entsteht ein Produktgemisch aus 15% 2,6-Dimethyl-2,7-Dioctenal (**81**) und 57% 2,6-Dimethyl-2,7-dioctenol (**80**), welches säulenchromatographisch voneinander getrennt werden kann. Der Rest des Rohproduktes von 28% besteht aus nicht umgesetztem Citronellen (**79**) welches nach säulenchromatographische Aufarbeitung wieder umgesetzt werden kann. Anschließend wird der erhaltene Alkohol **80** nach NOYORI mit Ru(OAc)₂-Binap-Katalysator **69** umgesetzt.^[49] Dies erfolgt sowohl in Diethylether als auch in Methanol in der Gegenwart von Wasserstoff im Autoklaven. Der Druck variierte im Verlauf der Reaktion zwischen 5 und 35 bar, wobei dieser stark von der Temperatur und dem verwendeten Lösungsmittels abhing. Der Verlauf wurde mittels GC-MS-Analyse überprüft, da eine Unterscheidung per DC durch die ähnlichen *R_F*-Werte der Substanzen nicht möglich war. Da die Analysen nach einigen Stunden keinen Umsatz zeigten, wurden sowohl größere Mengen an Katalysator zugegeben, als auch im Falle des Methanols die Temperatur auf 80°C erhöht.

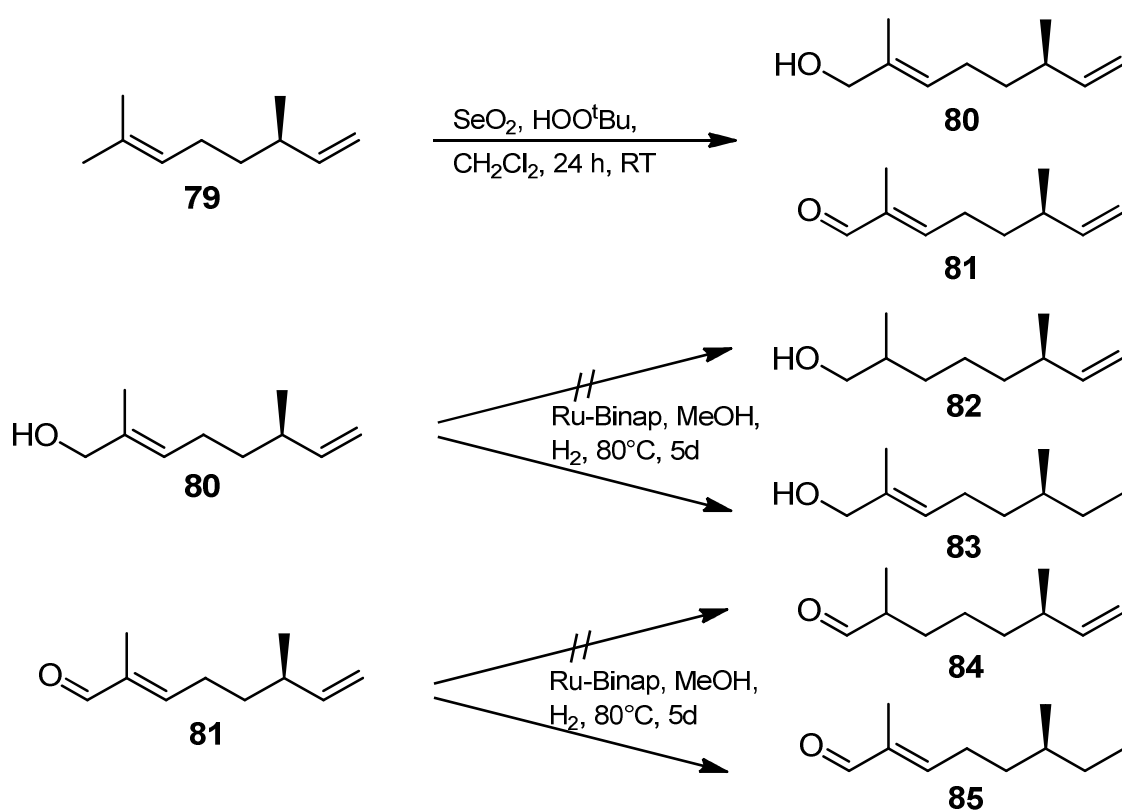


Abb. 33: Asymmetrische Hydrierung von Citronellenderivaten mit Ru-Binap-Katalysatoren

Die Reaktionen wurden bis zu 5 Tage unter mehrmaliger Reaktionskontrolle durch GC-MS-Analyse kontrolliert. Es ergab sich, dass nicht etwa wie gewünscht die interne Doppelbindung hydriert wurde, sondern das Molekül an der endständigen Doppelbindung vom Wasserstoff angegriffen wurde. Trotz vieler Variationen der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Druck, Dauer und Lösungsmittel konnte in allen Fällen nur das terminal hydrierte Produkt gefunden werden.

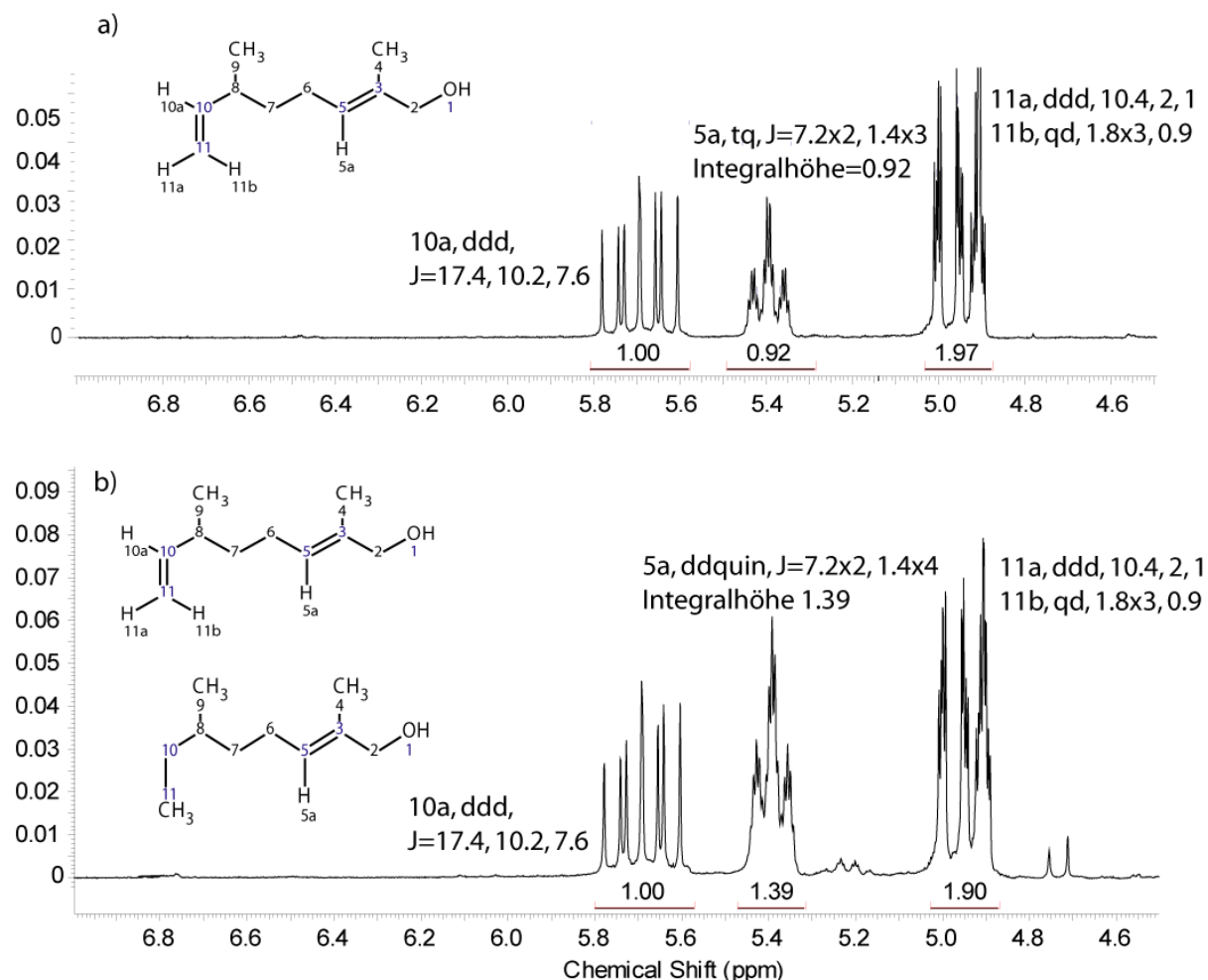


Abb. 34: Ausgewählte NMR-Bereiche der olefinischen Protonen von a) 2,6-Dimethyl-2,7-octadien-1-ol (80), b) Mischung aus 2,6-Dimethyl-2,7-octadien-1-ol (80) und 2,6-Dimethyl-2-octen-1-ol (83)

Dies ist im Vergleich der NMR-Spektren a) und b) in Abb. 34 zu sehen, welche das Edukt 2,6-Dimethyl-2,7-octadien-1-ol (80) sowie eine Mischung aus 2,6-Dimethyl-2,7-octadien-1-ol (80) und 2,6-Dimethyl-2-octen-1-ol (83) darstellt. Da das Produkt aufgrund der bereits erwähnten nahezu identischen *R_f*-Werte nicht vom Edukt getrennt werden konnte, wurde hier die Mischung untersucht. Spektrum a) zeigt wie erwartet ein Verhältnis der Protonen H-5 und H-10 von 1:1. Spektrum b) hingegen zeigt ein erhöhtes

Integral von H-5 auf einen Wert von 1.39, was darauf schließen lässt, dass es sich hierbei um eine Mischung aus **80** und **83** handelt, da die Signale der terminalen Doppelbindung relativ zu a) verstärkt erscheinen.

Grund für die ungewollte Hydrierung der C₁₀-C₁₁-Bindung ist die freie Zugänglichkeit der terminalen Doppelbindung im Vergleich zu den im oberen Teil des Kapitels beschriebenen Beispiele. Hier wird im Falle des Geraniols (**66**) ausschließlich die allylische Doppelbindung hydriert. Im Falle des Alkohols **80** jedoch ist die terminale Doppelbindung sehr gut angreifbar, da offenbar die 2-Methylgruppe die Koordination des Alkohols an das Ruthenium-Zentrum verhindert.

Die Reaktion wurde sowohl mit dem Aldehyd **81** als auch mit dem Alkohol **80** unter Verwendung von allen oben genannten Katalysatoren sowie dem (*R*)-Ru(Cl₂-Binap·NEt₃)-Katalysator **78** nach THIEL durchgeführt (Abb. 35), ergab aber in allen Fällen das C₇-C₈-hydrierte Produkt.^[55]

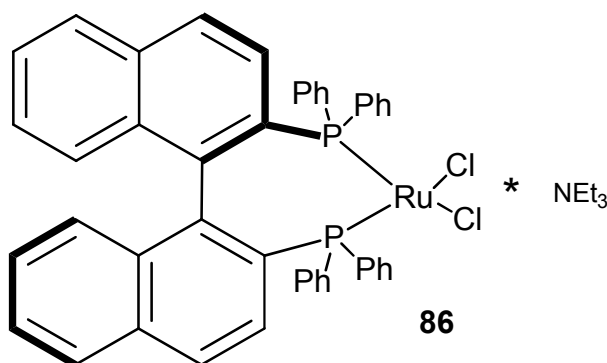


Abb. 35: Ruthenium-[[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diylbis[diphenylphosphin]]dichlor(triethylamin) (**86**)

4.2.2 Synthese von Verbindung 14 via 9-BBN-Addukt und Palladiumkatalyse

Die Suzuki-Miyaura-Kupplung ist eine vielseitige C-C-Kupplungsreaktion. Vor allem wegen ihrer breiten Anwendung, aber auch wegen ihrer milden Reaktionsbedingungen, der umweltfreundlichen Reaktanden und der thermischen Stabilität ist sie weit verbreitet.^[56] Des Weiteren ist die Reaktion weitestgehend unempfindlich gegenüber Wasser, verläuft im Allgemeinen stereoselektiv und toleriert ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen.^[57]

Suzuki-Miyaura-Kupplungen werden meist mit Aryl- oder Allylhalogeniden durchgeführt^[56], was daran liegt, dass Alkylborane β -Hydride zur Verfügung stellen und

somit die konkurrierende β -Hydrideliminierung bevorzugen.^[58] ISHIYAMA *et al* zeigten aber, dass die Reaktion auch für unaktivierte sp^3 -Verbindungen wie Alkylhalogenide an Alkylborane mit Tetrakistriphenylphosphin in Gegenwart von Kaliumphosphat durchaus möglich ist.^[59] In seinen Arbeiten wird die Kopplung von z.B. Hexyliodid, Methyljodid und Decyliodid an Dimethyloctylboran oder Arylboran erfolgreich beschrieben.

Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von Iridal, in welcher das Cyclohexan **87** an das *E*-Vinyljodid **88** addiert wird (Abb. 36).^[60] Die Kopplung erfolgt Palladium katalysiert in Gegenwart von Triphenylarsenid und Cäsiumcarbonat.

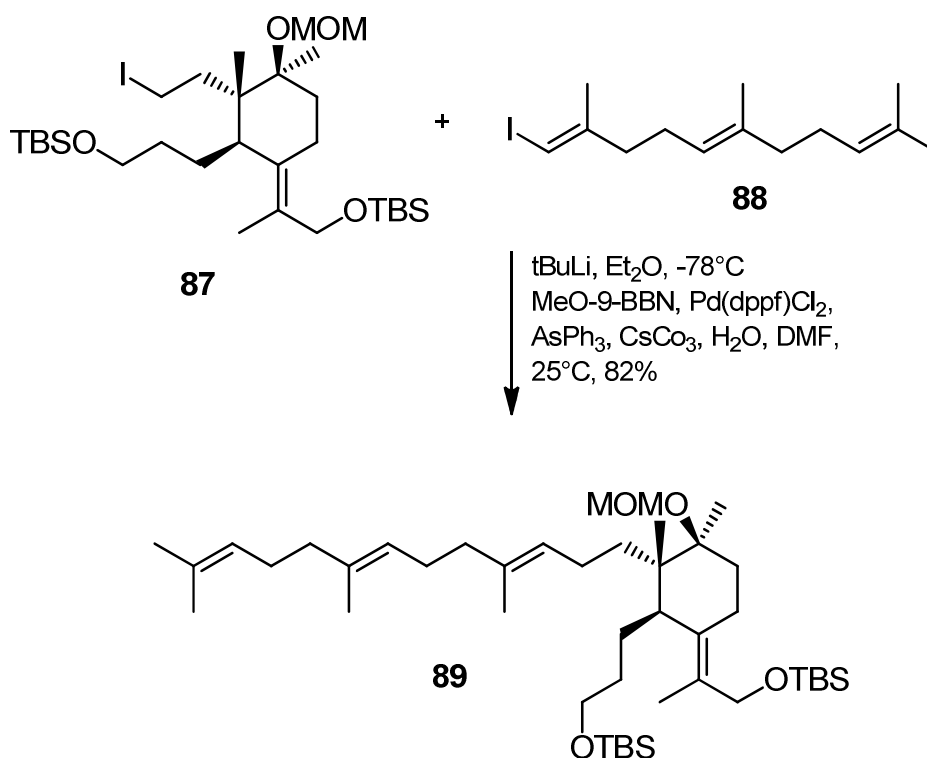


Abb. 36: Suzuki-Miyaura-Kupplung nach CORBU in der Synthese der Vorstufe **89** von Iridal

Ebenso beschreiben RODRIGUEZ *et al* Suzuki-Miyaura-Kupplungen an sekundären sp^3 -Kohlenstoffen.^[61] Sie addieren Arylborsäuren an Bromsulfoxide und damit sp^2 - an sp^3 -Kohlenstoffe. Trotz der Anwesenheit von β -Hydriden findet die konkurrierende β -Eliminierung kaum statt.

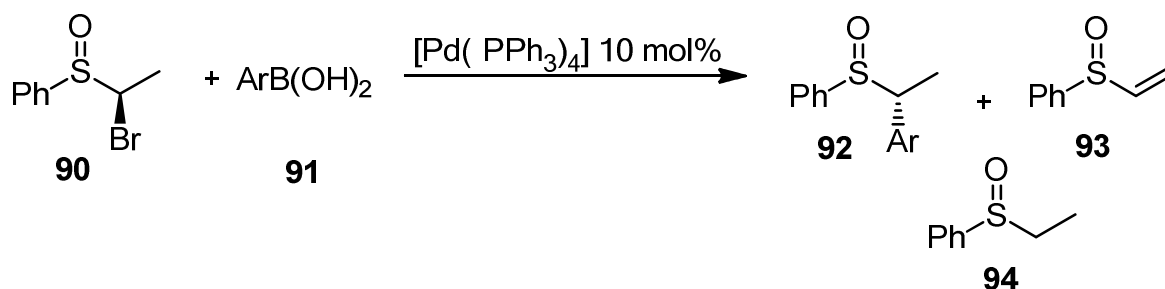


Abb. 37: Suzuki-Miyaura-Kupplung von sp^3 -Arylsulfoxiden an sp^2 -Arylbrosäuren nach RODRIGUEZ^[61]

Die entsprechenden Borane können auf vielfältige Weise hergestellt werden. Klassischerweise werden Alkylborane durch die Reaktion von den entsprechenden Alkylolithium- oder Alkylmagnesiumreagenzien mit Boranverbindungen hergestellt (Abb. 38).^[62]

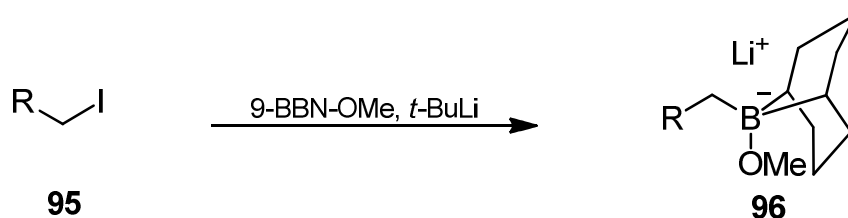


Abb. 38: Herstellung von Boranen aus Metallorganylen

Die verwendeten Metallorganyle werden durch Reaktion der Halogenide mit *tert*-Butyllithium bzw. durch Grignardreaktionen hergestellt. In der Synthese von Iridal wird ebenso verfahren. Die einfachere und auch in dieser Arbeit verwendete Methode jedoch ist die Hydroborierung des korrespondierenden Alkens. Das terminale Alkylboran wird dabei selektiv durch eine *anti*-Markovnikov Addition von der weniger gehinderten Seite des Alkens angegriffen.^[56]

Nachteil der hier verwendeten Variante der Addition von 9-BBN an Alkenyle ist die Instabilität des *B*-Alkyl-9-BBN **96**.^[63] Daher wird das Alkylboran meist *in situ* hergestellt und direkt das Halogenid in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zugegeben. Abhilfe schafft die Variante nach SUZUKI, MIYAURO und SATO, die in ihrer Methode die Verwendung von Alkylboronsäureestern beschreiben.^[64] Diese können nach der Herstellung isoliert und aufbewahrt werden und sind gegen Sauerstoff unempfindlich. Allerdings müssen sie meist noch durch den Zusatz von Thalliumhydroxid oder Thalliumcarbonat aktiviert werden.

Der Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kopplung wird durch die oxidative Addition eines Aryl-, Alkenyl- oder Alkylhalogenids an einen elektronenarmen Metallkomplex, in diesem Fall Palladium, initiiert (Abb. 39). Der entstandene Alkylborankomplex **A** reagiert nun in einer Transmetallierung mit der Alkylborankomponente und es entsteht ein Dialkylpalladiumkomplex **B** mit Palladium in der Oxidationsstufe +II. Anschließend folgt eine reduktive Eliminierung, in der das Palladium wieder auf Oxidationszahl 0 reduziert, und das C-C-gekoppelte Produkt **C** abgespalten wird.

Der limitierende Schritt ist hier die oxidative Addition. Die Reaktivität hängt sowohl vom elektronischen Charakter der Alkylgruppen, als auch von der Natur des Halogenids ab. Hierbei stellte sich heraus, dass Iodide die besten Ausbeuten ergeben, gefolgt von Bromiden und Triflaten.^[65]

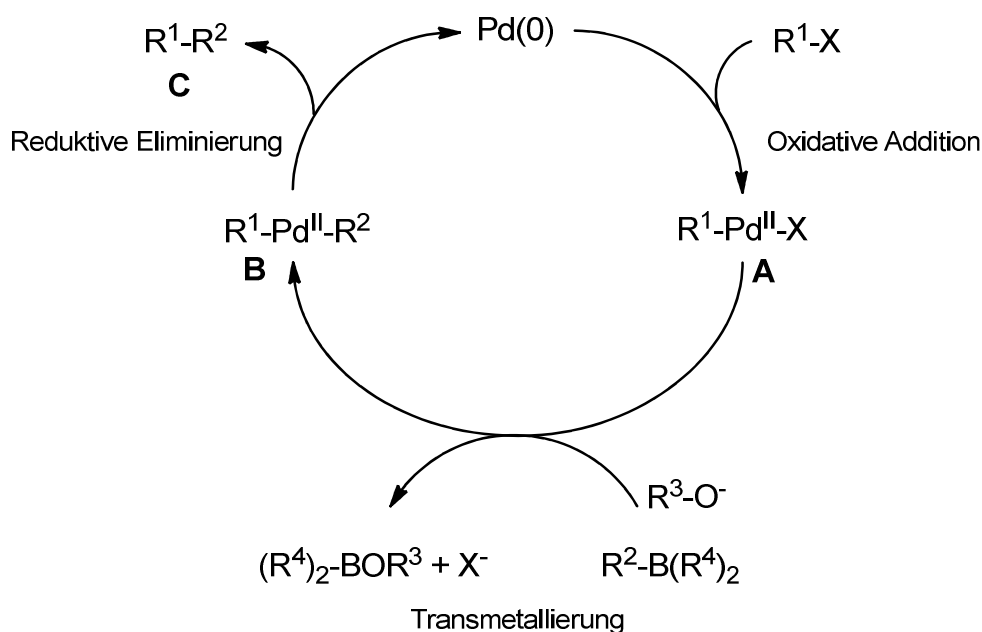


Abb. 39: Katalysezyklus der Suzuki-Miyaura-Kupplung^[65]

Die am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-dichlorpalladium(II) $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, welche bei Raumtemperatur hohe Ausbeuten erzielen.^[65] $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ erzielt bessere Ergebnisse in polaren Lösungsmitteln, während $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ besser für Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln geeignet ist. Für die Kopplung von unaktivierten Alkylhalogeniden wird die Katalyse durch Nickel empfohlen, da so die träge, geschwindigkeitsbestimmende oxidative Addition beschleunigt wird.^[66]

Neben den Katalysatoren spielen aber auch die Basen eine entscheidende Rolle. SODERQUIST *et al.* schlugen 1998 einen Katalysezyklus vor, in welchem sowohl die Base als auch die Boranverbindung den limitierenden Schritt initiieren (Abb. 40).^[67] In der im ersten Schritt gebildeten Palladiumhalogenverbindung **B** wird im unteren Zyklus das Halogen durch die Base verdrängt, im oberen durch das Boran. Anschließend koordiniert der Sauerstoff der Base an das Palladium und es folgt in einer Transmetallierung die Abspaltung der Borsäure und die Bildung des Dialkylpalladiumkomplexes **A**. Nach Abspaltung des Dialkylkopplungsproduktes in der reduktiven Eliminierung wird der Katalysator neu gebildet und reagiert erneut mit dem Halogenid zu Komplex **B**.

SODERQUIST und seine Mitarbeiter konnten durch ^{11}B -NMR-Experimente sowohl die Bildung des Hydroxyborans **C** als auch die Bildung des Hydroxypalladium-Intermediates **D** nachweisen.

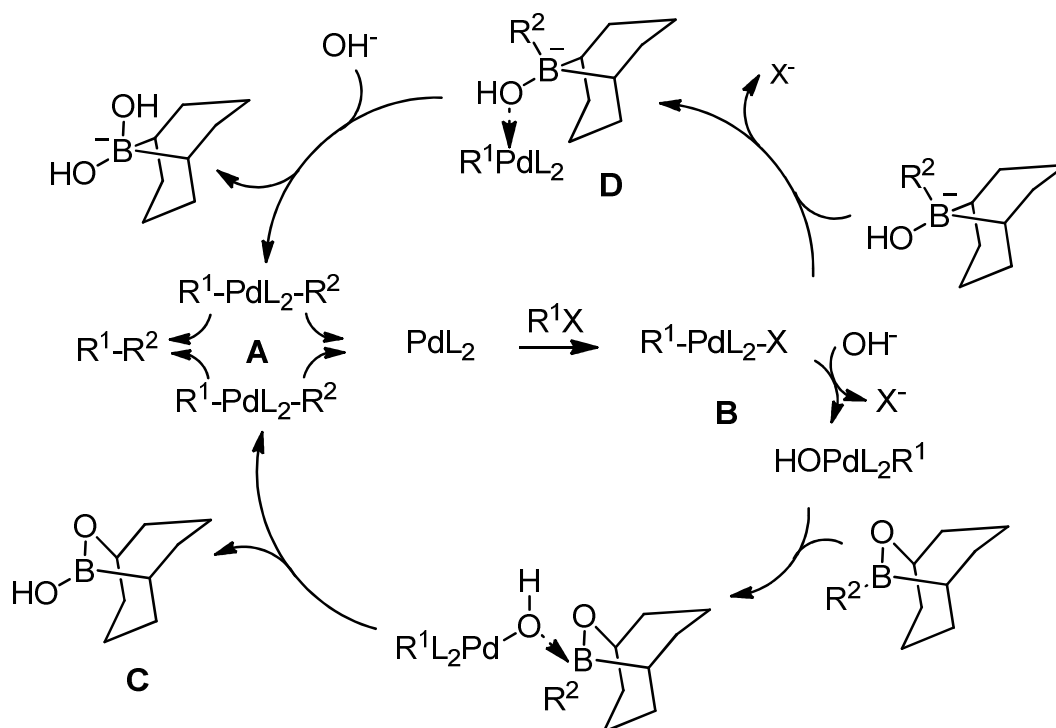


Abb. 40: Modifizierter Suzuki-Miyaura-Katalysezyklus nach Soderquist^[67]

Die in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen wurden nach den Vorschriften von DANISHEFSKY und SUZUKI durchgeführt (Abb. 42).^[68]

Zuerst wurde die klassische Variante nach SUZUKI für die Kopplung von Alkenylhalogeniden verwendet. Wie dort beschrieben, wurde die Variante für

basenempfindliche Halogenide verwendet und in Gegenwart von $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$ und Kaliumphosphat (K_3PO_4) in Dioxan gearbeitet. Parallel zur Zugabe des Halogenids wird außerdem etwas Wasser hinzugefügt.

Alternativ wurde nach DANISHEFSKY $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator in THF als verwendet. Als Basen werden Cäsiumcarbonat und Triphenylarsenid in THF/DMF/Wasser zugegeben. Es wurde jeweils 9-BBN als Boran verwendet.

Der silylierte Alkohol **98** und das Iodid **100** wurden nach NICOLAOU und ANILKUMAR hergestellt (Abb. 41).^[69,70]

Für den silylierten Alkohol **98** wurde 3-Buten-1-ol (**97**) mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in Dichlormethan versetzt. Das Iodid **100** wurde nach der Vorschrift von ANILKUMAR mit Iod, Triphenylphosphin und Imidazol hergestellt.^[70] Verbindung **100** wurde am selben Tag für die Suzukikopplung frisch hergestellt, da es sehr licht- und luftempfindlich ist.

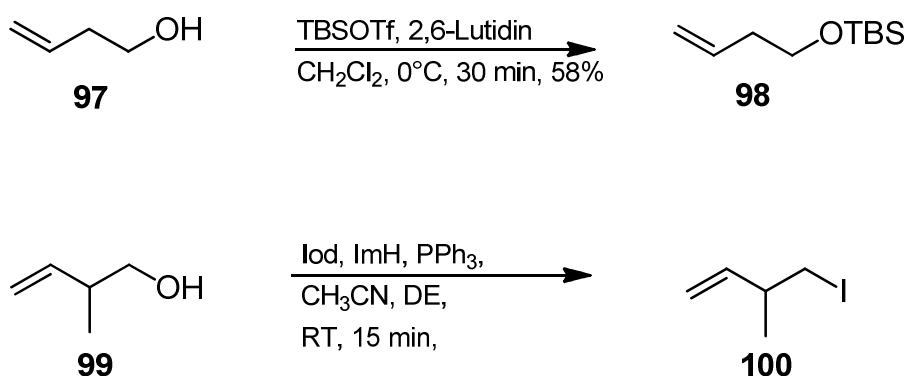


Abb. 41: Synthese von Verbindung **98** und **100**

Die Ausbeute von **100** konnte nicht bestimmt werden, da das Rohprodukt aufgrund seiner Instabilität nicht bis zur Trockene eingengt werden konnte. Anschließend wurde es in wenig Lösemittel mit Verbindung **98** für die Suzukikupplung eingesetzt (Abb. 42). Die Reaktionsbedingungen wurden wie oben beschrieben nach SUZUKI und DANISHEFSKY gewählt.

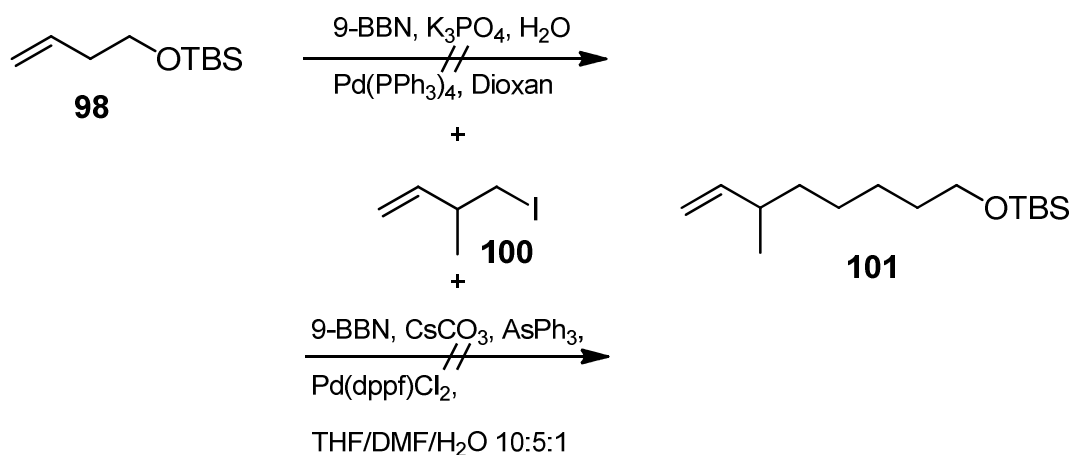


Abb. 42: Suzukikupplung mit 4-Iod-3-methyl-1-buten (100) und (4-Brombutoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (98) nach SUZUKI und DANISHEFSKY^[68]

In beiden Fällen wurde kein Umsatz festgestellt. Da wie oben bereits erwähnt, die Base in dieser Reaktion eine wichtige Rolle spielt, kann davon ausgegangen werden, dass das Scheitern der Reaktion auf die Auswahl der falschen Base bzw. auf zu geringe Zugabe der Base zurückzuführen ist. Durch Vorhandensein von Alternativen wurde jedoch kein weiterer Versuch der Kopplung durch die Suzuki-Miyaura-Reaktion durchgeführt.

4.2.3 Synthese von 6-Methyl-7-octen-1-ol (118) via Kupplung mit Lithiumtetrachloro-cuprat und Eisen(III)acetylacetonat

Eine weitere gängige Methode zur C-C-Knüpfung ist die Reaktion eines Grignardreagenz mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren wie dem Kupfersalz Lithiumtetrachlorocuprat (Li_2CuCl_4) und dem Eisenkatalysator Eisenacetylacetonat ($\text{Fe}(\text{acac})_3$).

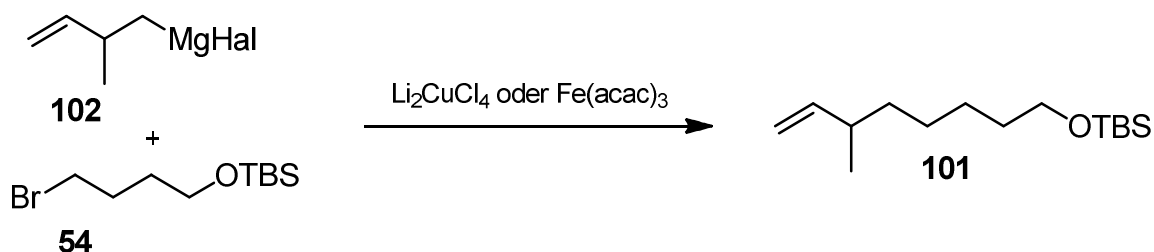


Abb. 43: Syntheschema der Übergangsmetall-katalysierten C-C-Kupplung von geschütztem 4-Brombutanol 54 und verschiedenen 2-Methyl-3-butenyl-magnesiumhalogeniden

Zunächst wird auf die Kopplung mit Li_2CuCl_4 eingegangen. Das von KOCHI und TAMURA 1971 beschriebene Reagenz ist das Mittel der Wahl im Bereich C-C-Knüpfung geworden und ist in seinen Eigenschaften, so wie Reaktivität, kommerzieller Erhältlichkeit und niedrigen Kosten, durch andere Katalysatoren nicht zu übertreffen. Des Weiteren werden sehr niedrige Mengen an Nebenprodukt erhalten, wie z.B. die Reduktion der Alkylhalogenide oder Wurtzkupplung der Grignardreagenzien.^[71] Für gewöhnlich wird als Lösungsmittel THF verwendet, da es den Vorteil hat, dass bei sehr niedrigen Temperaturen gearbeitet werden kann und die Grignardverbindung komplexiert wird. Die Kupplung wird meist bei einer Temperatur von -78° bis 0°C durchgeführt, um oben genannte Wurtzkupplung der Alkylhalogenide bzw. der Alkylgrignardverbindungen zu verhindern. Die Struktur der Grignardreagenzien hat weniger Einfluss auf die Reaktion als die Struktur des Halogenids. Tertiäre und sekundäre Alkylhalogenide reagieren deutlich schlechter als primäre.^[72] Darüber hinaus gilt auch wie bei allen vorher genannten Kupplungsreaktionen der Reaktivitätsabfall vom Iodid über Bromid zum Chlorid, da die Stabilität der Abgangsgruppe eine wichtige Rolle spielt. Noch bessere Ergebnisse erzielt als Abgangsgruppe das Tosylat, da dieses zu 1,4-Wechselwirkungen mit dem Cuprat imstande ist (Abb. 44).^[73]

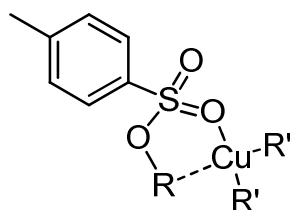


Abb. 44: Koordination eines Cuprates an ein Tosylat^[73]

Triebkraft der Reaktion ist die Tendenz des Kupfers sich tetragonal zu umgeben (Abb. 45). Dabei bildet Kupfer Assoziate mit sich selbst oder mit anderen Organometallverbindungen, in diesem Fall dem Grignardreagenz.^[72]

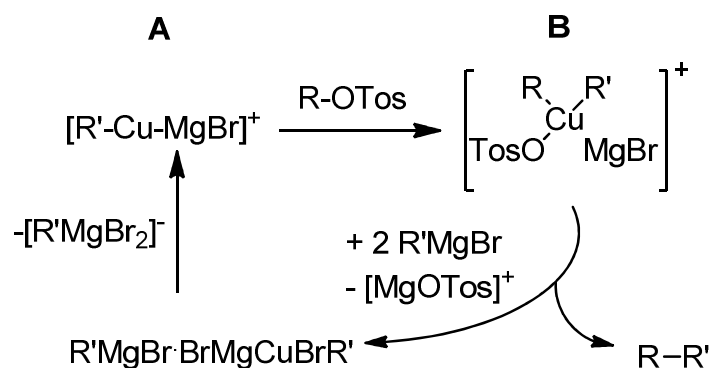


Abb. 45: Mechanismus der kupferkatalysierte C-C-Kupplung^[72]

Der reaktionsauslösende Schritt ist hier das Insertieren der Elektronenmangelverbindung **A**, die sich carbenartig in die R-OTos-Bindung einschleibt, um eine tetragonale Kupferverbindung **B** zu bilden.

Es gibt zahlreiche Beispiele für Synthesen in denen die Schlüsselschritte durch Lithiumtetrachlorocuprat katalysierte Reaktionen realisiert wurden. So wurde diese Kupplungsvariante auch in der Synthese von Insektenpheromonen von PETRUSKINA und KALININ beschrieben.^[74] Hier wird Z-Alkenyl-phenylether **103** mit der langkettigen, aliphatischen Grignardverbindung **104** mittels Li_2CuCl_4 gekoppelt (Abb 46a). KOCHI und TAMURA koppelten sowohl Alkyl- als auch Alkenyl- (z.B. **106**) Grignardreagenzien an Alkylhalogenide (z.B. **107**) (Abb 46b).^[71] Sie verwendeten für ihre Synthesen ausschließlich Magnesiumbromide als Grignardreagenzien und Alkylbromide als Kopplungspartner.

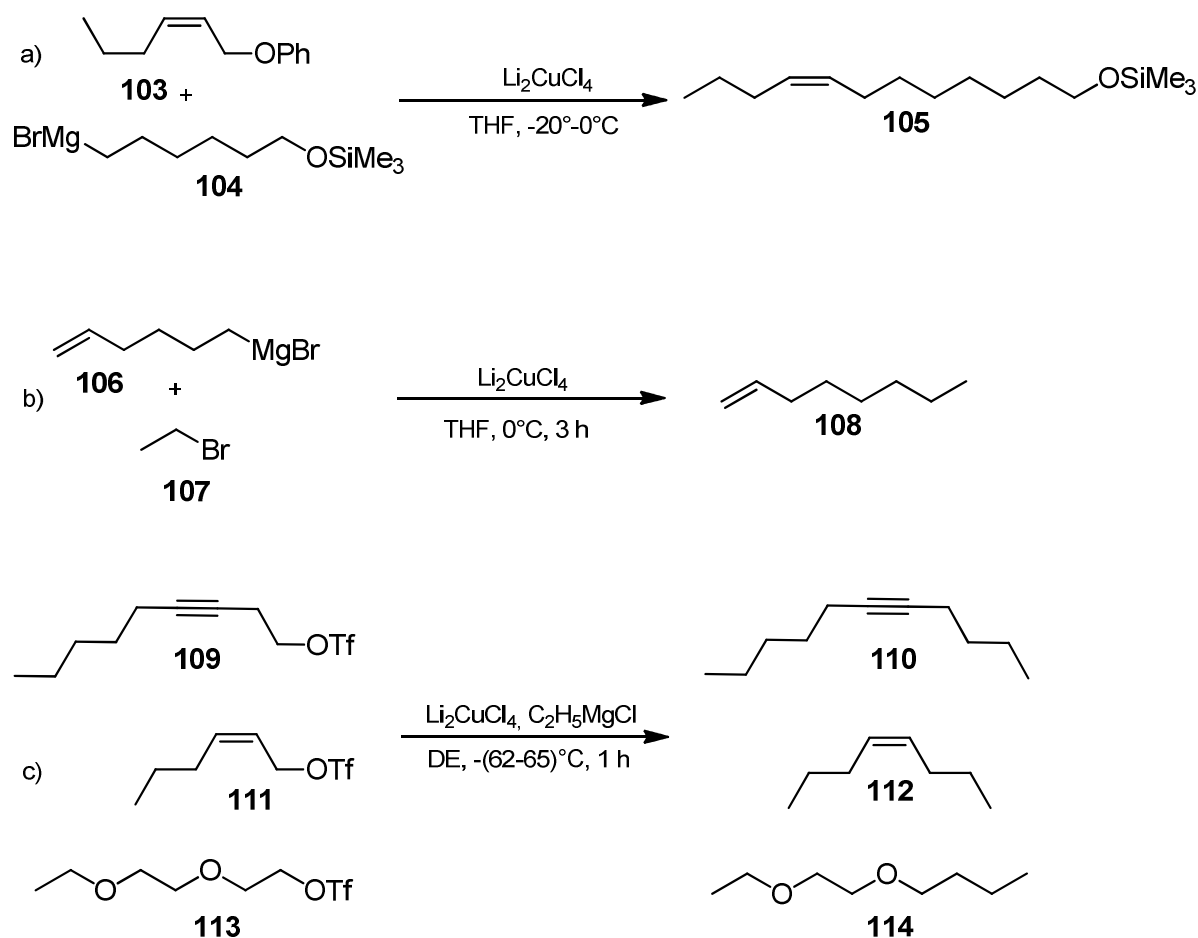


Abb. 46: Lithiumtetrachlorocuprat katalysierte Reaktionen nach a) Petruskina und Kalinin^[74], b) Kochi und Tamura^[71] und c) Wang und Zhang^[75]

WANG und ZHANG verwendeten die Triflate **109**, **111** und **113** (Abb 46c) und führten die Reaktionen in Diethylether durch, da sie feststellten, dass die Zugabe der Triflatlösung sich als Problem erwies.^[75] Bei langsamen Erwärmen der Triflatlösung wurde das Überführen durch Kanüle bzw. Tropftrichter aufgrund der Viskosität der THF-Lösung zu einem Problem. Der Wechsel von THF auf Diethylether führte zu weniger viskosen Lösungen.

In dieser Arbeit wurde die Vorschrift nach FÜRSTNER verwendet, in der die Reaktanden bei 0°C in THF gerührt werden (Abb. 47).^[76] 12-Brom-1-dodecanol (**115**) wird in den Arbeiten von FÜRSTNER mit der ungeschützten Hydroxygruppe verwendet und an Isobutylmagnesiumbromid (**116**) gekoppelt. Demzufolge wurde in den in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen (Abb. 48) 4-Brombutanol (**53**) verwendet, ohne die Hydroxygruppe mit einem Silylether oder Ähnlichem zu schützen. Nachdem jedoch

diese Reaktionen zu keinem Umsatz führten, wurde die Reaktion ebenfalls mit dem TBS-Ether **54** durchgeführt. Dies führte aber zu keiner Verbesserung der Ergebnisse.

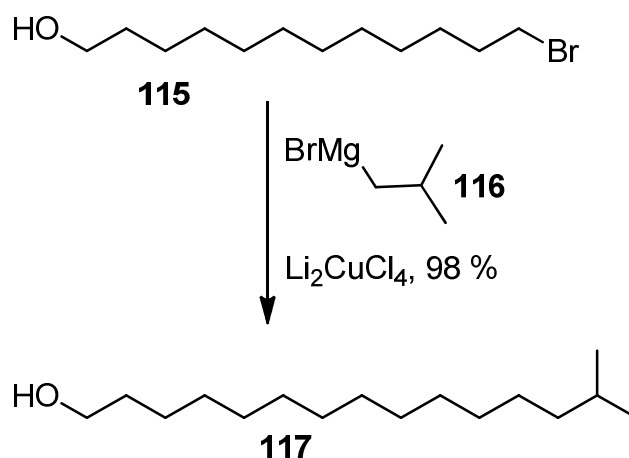


Abb. 47: Lithiumtetrachlorocupratkatalysierte Reaktion von Isobutylmagnesiumbromid (**116**) mit 12-Brom-1-dodecanol (**115**) nach Fürstner^[76]

Die Reaktion wurde sowohl mit 4-Iod-3-methyl-1-buten (**100**) als auch mit 4-Brom-3-methyl-1-buten (**119**) als Halogenid für die Grignardreaktion durchgeführt. Die Herstellung des Iodids **100** wurde bereits in Kapitel 4.4.2 beschrieben. Die Herstellung des Bromids **119** erfolgte ebenfalls aus dem Alkohol **99** nach NOLLER mit Phosphortribromid.^[77] Als Kopplungspartner wurde 4-Brombutanol (**53**) sowie der TBS-Ether **54** verwendet. Die Herstellung des Grignardreagenzes erfolgte sowohl in THF als auch in Diethylether.

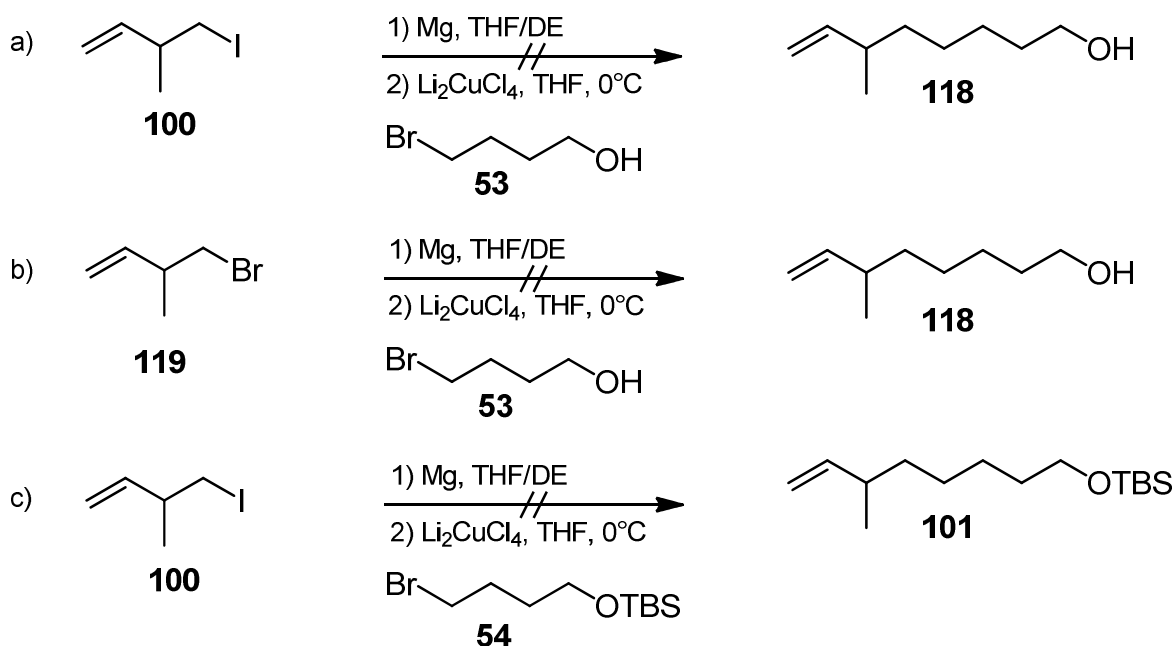


Abb. 48: Reaktion von 3-Methyl-4-iod-buten (100) bzw 3-Methyl-4-brom-buten (119) und 4-Brombutanol (53) bzw. Verbindung 54 katalysiert durch Lithiumtetrachlorocuprat

Die Reaktionen führten zu keinem Umsatz. Entweder hat die kupferkatalysierte Kupplung nicht stattgefunden oder das Grignardreagenz hat sich gar nicht erst gebildet, so dass kein Kopplungspartner zur Verfügung stand. In GC/MS-Analysen von Reaktion b) und c) wurden als Produkte 4-Brom-1-buten, 4-Chlor-1-butanol und weitere unbekannte Verbindungen identifiziert.

Die GC/MS-Analysen von Reaktion c) ergaben, dass als Hauptkomponente das Dimerisierungsprodukt von **54**, die Verbindung **120** entstanden ist. Die gewünschte Grignardverbindung hat sich hier also nicht gebildet, sondern es hat als Hauptreaktion die Wurtzkupplung zweier Bromide **54** stattgefunden. Dies lässt sich nur durch eine Ummetallierung erklären, vom sterisch gehinderten Halogenid **100** zu dem weniger gehinderten Bromid **54**. Die Verzweigung am β -C-Atom des Halogenids verhindert offenbar die Kupplungsreaktion.

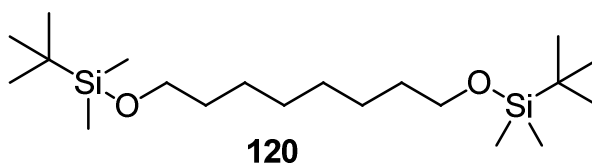


Abb. 49: Dimerisierungsprodukt 120

Nach der erfolglosen Kopplung mit Lithiumtetrachlorocuprat wurde der Syntheseweg angepasst und der Kupferkatalysator durch einen Eisenkatalysator ersetzt.

In neuerer Zeit sind Kopplungen mit Eisen deutlicher in den Fokus der Forschung gerückt und bieten somit eine Alternative zu Palladium-, Kupfer- und Nickel-katalysierten Kreuzkopplungen. Der Vorteil von Eisenkatalysatoren liegt in den geringeren Kosten der Verbindungen sowie der geringeren Toxizität gegenüber Palladium und Nickel.^[56]

Die ersten eisenkatalysierten Kreuzkopplungen wurden 1971 von KOCHI *et al* vorgestellt.^[78] Hier wurden allerdings ausschließlich Allyl- und Vinylhalogenide an Alkylhalogenide gekoppelt und als Katalysator wurde Eisen(III)chlorid verwendet. Dieser zersetzte sich allerdings mit der Zeit, was zur Minderung der Ausbeute führte. Des Weiteren ist ein großer Überschuss des Vinylhalogenids nötig, um gute Ausbeuten zu erhalten. So entwickelten FÜRSTNER *et al* 2002 eine neue Methode, in dessen Fokus die Verwendung von Eisenacylacetonat ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) stand.^[79] Mit diesem umweltfreundlichen, günstigen und hocheffizienten Katalysator war es möglich, in wenigen Minuten bisher schwierige Kopplungen durchzuführen. Die außergewöhnlich milden Bedingungen ermöglichten außerdem die Verwendung von Substraten mit diversen funktionellen Gruppen wie Estern, Ethern, Nitrilen, Sulfonaten, Sulfonamiden, Thioestern, Acetalen und Alkinen.

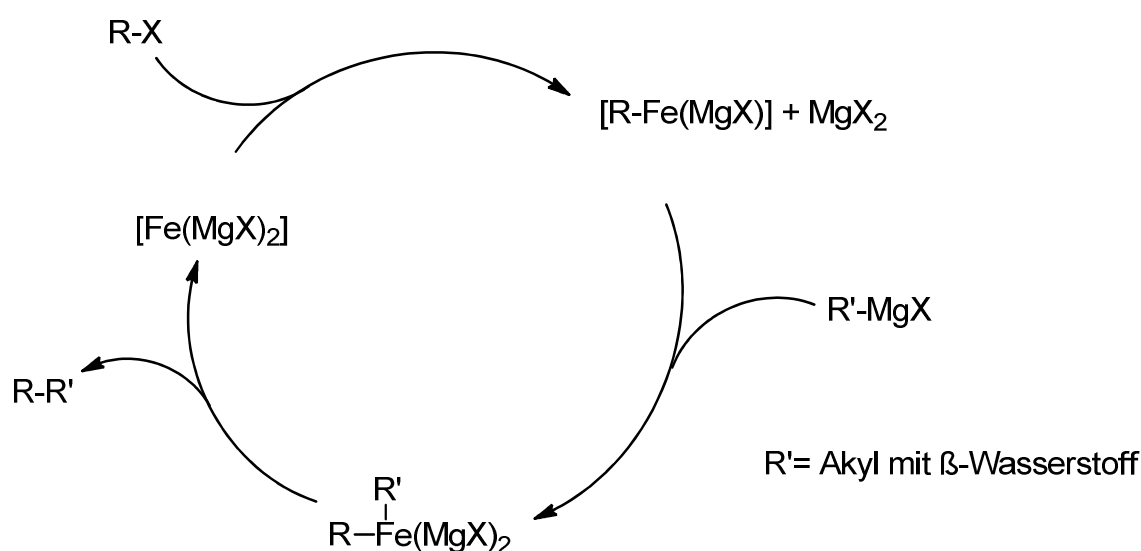


Abb. 50: Eisenkatalysierte Alkyl-Aryl-Kupplung nach Fürstner^[79]

Der zyklische Katalysemechanismus verläuft nach FÜRSTNER über eine Fe(II)Spezies (Abb. 50). Es folgt eine oxidative Addition, Transmetallierung und reduktive Eliminierung analog zum Katalysezyklus der durch Palladium katalysierten Reaktionen.

Im Jahr 2007 wurden von CHAI *et al* erstmalig eisenkatalysierten sp^3 - sp^3 -Kopplungen vorgestellt.^[80] Da sich bisher genannte Reaktionen ausschließlich auf Aryl-, Alkenyl- und Vinyl-Reagenzien beschränkten, war hiermit eine neue Möglichkeit gefunden, bisher inaktive Halogenide zu verbinden (Abb. 51).

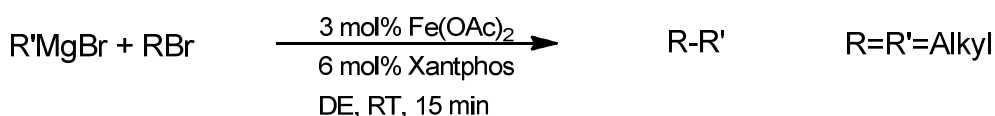


Abb. 51: Alkyl-Alkyl-Kopplungen nach CHAI mit verschiedenen Eisenkatalysatoren und Liganden^[80]

CHAI stellte in seinen Studien zur eisenkatalysierten Kopplung diverse Nebenprodukte fest (Abb. 51 a). So bildeten sich neben dem gewollten Additionsprodukt auch das Eliminierungsprodukt, das Disproportionierungsprodukt und das Homokupplungsprodukt. Nach Optimierung der Reaktion zeigte sich, dass neben $\text{Fe}(\text{acac})_3$, FeCl_3 , FeCl_2 und FeF_2 der Katalysator $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ die besten Ausbeuten erzielte. Als Liganden wurden Triphenylphosphin, Tricyclohexylphosphin und andere verwendet, wobei sich Xantphos (9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen) als bester Ligand herausstellte (Abb. 51).

In dieser Arbeit wurde die Methode nach VON WANGELIN verwendet, da diese sich auf neuere Studien zum Thema Eisenkatalyse bezieht (Abb. 52). Als Vorschrift wurde eine Publikation von 2010^[81] sowie Mitschriften seines Vortrages auf dem GDCH Wissenschaftsforum Chemie 2011 in Bremen verwendet. Hier wird erneut Eisen(III)acetylacetonat für die Katalyse verwendet, da dieses in aktuellen Studien die besten Ergebnisse erzielen konnte.

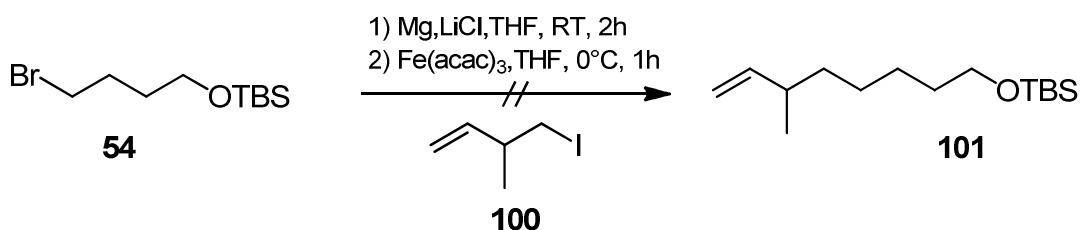


Abb. 52: Eisenkatalysierte Kopplung von 4-Iod-3-methyl-buten (88) an Silylether 54

Ebenfalls wurde nach VON WANGELIN bei der Bildung der Magnesiumverbindung Lithiumchlorid als Additiv zugegeben. Die Bildung der Grignardverbindung wurde nicht wie bisher durch Erhitzen der Reaktionslösung durchgeführt, sondern das Bromid **54** wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur mit Magnesium gerührt. Reaktion a) wurde mit 4-Brombutanol **53** durchgeführt, Reaktion b) mit dem TBS-geschützten Substrat **54**. Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Analyse des MSTFA-behandelten Rohproduktes von a) (Abb. 53) zeigte lediglich zwei Peaks. Eine Substanz ließ sich als das trimethylsilylierte 4-Brombutanol identifizieren. Das Massenspektrum der zweiten Substanz wies auf silyliertes 4-Iodbutanol **121** hin, da neben einem starken $m/z = 127$ auch ein $m/z = 257$ zu sehen ist, der durch die für Trimethylsilylgruppen charakteristische Abspaltung einer Methylgruppe aus dem Molekulanion zu erklären ist.

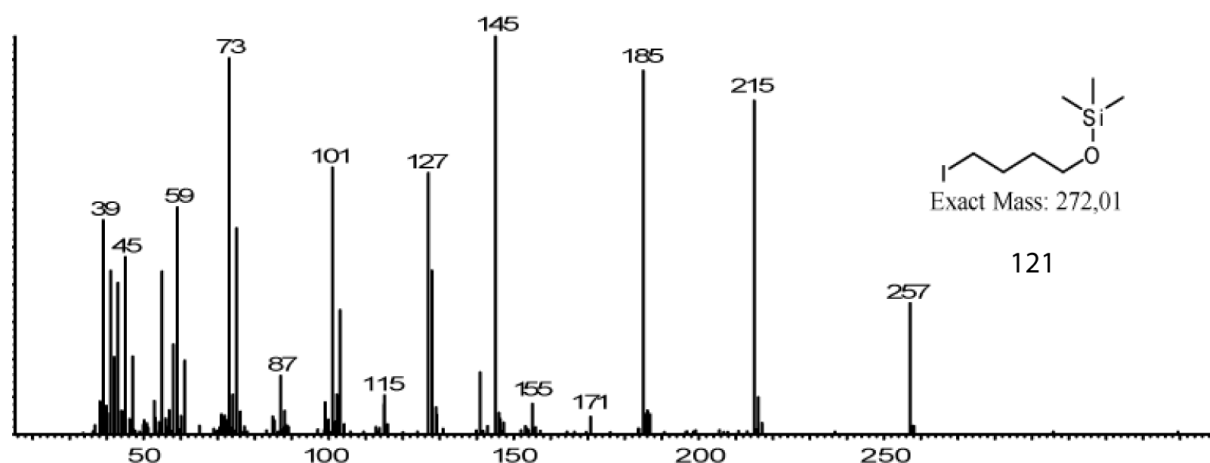


Abb. 53: Massenspektrum von (Trimethylsilyl)-4-iodbutanol

Darüber hinaus ist die Abspaltung von Iod im $m/z = 145$ zu sehen sowie mit $M-57$ (215) die Abspaltung der Alkylkette.

Dass die hier durchgeführten Reaktionen zu keinem Ergebnis führten, ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass das meist verwendete Iodid **100** sehr instabil ist und vermutlich bereits vor der Bildung des Grignardreagenzes zerfallen ist. Alternativ könnte auch die besprochene sterische Hinderung durch die Methylgruppe eine Rolle spielen.

Da die Kopplung der Halogenide **100** und **119** mit 4-Brombutanol (**53**) auf verschiedenste Weise erprobt und nicht zum Erfolg geführt hat, wird nun von den

klassischen übergangsmetallkatalysierten Reaktionen Abstand genommen und die Herstellung von Verbindung **118** auf anderen Wegen versucht. Im folgenden Kapitel wird die direkte Grignardaddition beschrieben, da die verwendeten Verbindungen auch die Möglichkeit aufbieten, aus dem Alkohol einen Aldehyd zu synthetisieren.

4.2.4 Synthese von 1-(*tert*-Butylsilyloxy)-5-hydroxy-6-methyl-7-octen (**122**) via Kopplung mit Grignardreagenz

Aufgrund der problematischen Handhabung des Iodids **100**, wurde ein Austausch der funktionellen Gruppen durchgeführt. Anstelle des Iodids wird hier aus 2-Methyl-3-Butenol (**99**) der Aldehyd **48** hergestellt und an die Grignardverbindung **52**, hergestellt aus Verbindung **53**, gekoppelt.

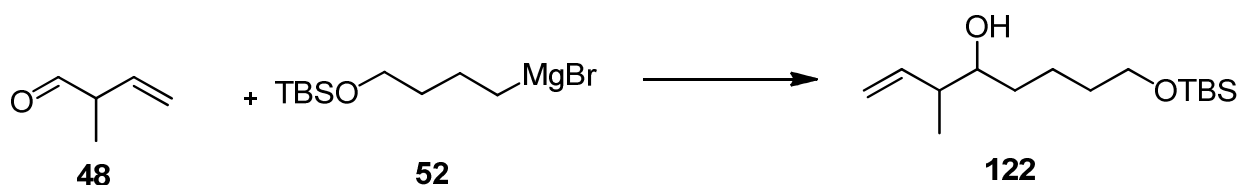


Abb. 54: Kopplung von 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-butyl-magnesiumbromid (**52**) an 2-Methyl-3-butenal (**48**)

Grignardreaktionen sind stark abhängig von verschiedenen Faktoren, wie etwa der Struktur der verwendeten Reagenzien. So reagiert *tert*-Butanal mit einer deutlich höheren Ausbeute in der Reaktion mit Butylmagnesiumbromid als mit Isopropylmagnesiumbromid.^[82] Im Falle des Isopropylmagnesiumbromids wird eine Mischung des Additionsproduktes mit dem konkurrierenden Eliminierungsproduktes festgestellt, eine Eliminierungsreaktion wird bei sterisch gehinderten Substraten also bevorzugt. Im Falle der Reaktion von Methyl-*tert*-butylketon mit *tert*-Butylmagnesiumbromid wird sogar weder das Additions- noch das Eliminierungsprodukt erhalten, sondern eine Mischung aus Enolisierungs- und Pinacolprodukt.^[83]

Es gibt verschiedene mögliche Reaktionswege von Grignardverbindungen. Das Hauptprodukt ist die 1,2-Addition an die Carbonylverbindung. Das heisst, dass der Alkylrest des Alkylhalogenids in Position 2 ausgehend vom Sauerstoff der

Carbonylverbindung addiert wird. Des Weiteren können ebenso ein Pinakolprodukt oder ein Alkan entstehen. Bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen kann außerdem eine 1,4-Addition stattfinden.^[83]

Steht an der Grignardverbindung in β -Position zum Magnesium ein Proton zur Verfügung so ist zudem eine Grignardreduktion möglich (Abb. 55). Das Magnesium koordiniert an den Sauerstoff und das β -Hydrid an den positiv geladenen Carbonylkohlenstoff, so dass ein sechsgliedriger Übergangszustand **A** entsteht. Nachdem das Hydrid übertragen wurde entsteht ein Alken **B** und das Magnesiumalkoxid **C**, welches durch wässrige Aufarbeitung zum Alkohol **D** reduziert wird. Diese sogenannte Grignard-Reduktion ist mit der Addition eines Alkylrestes an eine Carbonylfunktion in allen Schritten identisch, nur dass hier statt des Alkylrestes ein Wasserstoff übertragen wird.

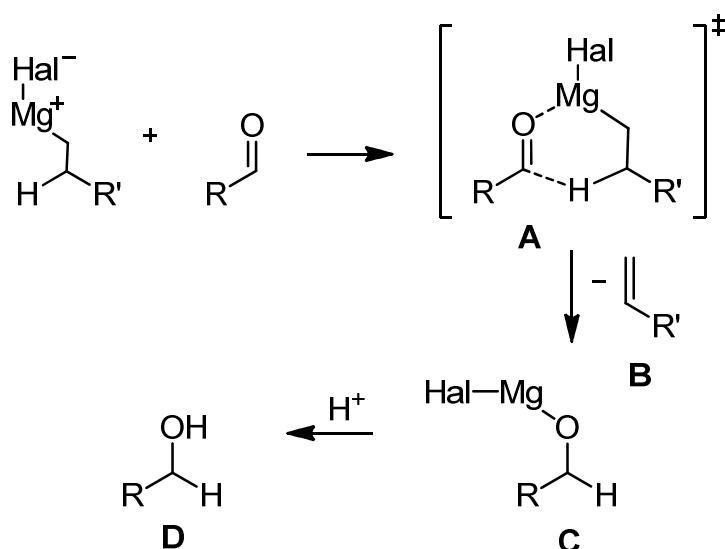


Abb. 55: Reduktionsmechanismus der Grignard-Reaktion^[125]

In der in dieser Arbeit durchgeführten Grignardreaktion stehen zwei β -Wasserstoffatome zur Verfügung, welches die Reduktionsreaktion stark begünstigt. Hier wird (*tert*Butylsilyloxy)-4-Brombutan (**54**) (Abb. 56b) an 2-Methyl-3-Butenal (**48**) gekoppelt (Abb. 56a).

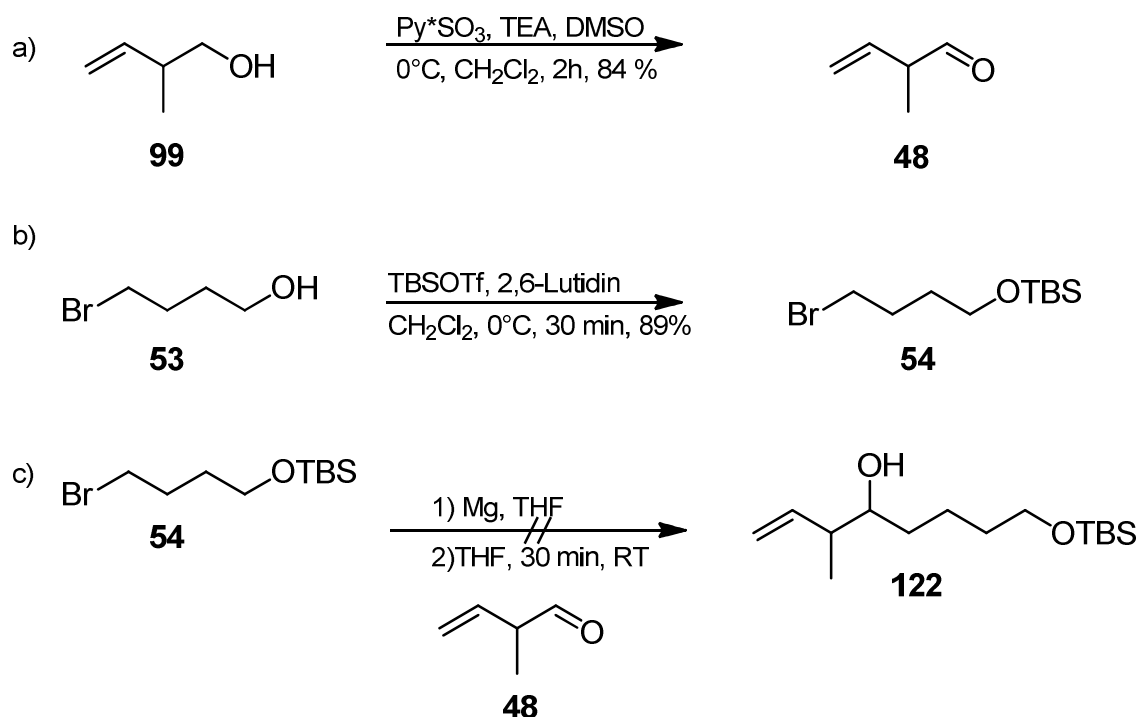


Abb. 56: Synthese von a) 2-Methyl-3-buten-1-al (**48**), b) (*tert*-Butylsilyloxy)-4-brombutan (**54**), c) (*tert*-Butylsilyloxy)-5-Hydroxy-6-methyl-7-octen (**122**)

Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Untersuchung des Rohproduktes der Reaktion Abb. 56c ergab, dass in großen Teilen sowohl der Aldehyd **48** als auch das Brombutanol **53** unverändert vorlagen. Darüber hinaus konnten Peaks mit $m/z=154$ bzw $m/z=152$ identifiziert werden, was dem Reduktionsprodukt bzw. dem Pinakol-Kopplungsprodukt nach Abspaltung von Wasser entspricht.

Alle Reaktionen wurden ebenfalls in Diethylether durchgeführt, was aber keine Verbesserung der Ausbeuten bewirkte. Die Synthesen wurden nach Vorschriften von PETERS, ALTHAUS und NAGY durchgeführt.^[84]

Die Herstellung der Silylether wurde nach der Vorschrift von NICOLAOU durchgeführt.^[69] Ebenfalls nach NICOLAOU wurde 2-Methyl-3-butenol (**99**) mit Schwefeltrioxid-Pyridinkomplex in Gegenwart von Triethylamin in Dichlormethan oxidiert.^[85] Die Reaktion lief problemlos in hohen Ausbeuten ab.

4.2.5 Synthese von (2S)-5-Hydroxy-2,6-dimethyl-7-octenal (146) via Isopinocampheylboran

Allylboranreagenzien sind neben Allylsilizium- und Allylzinnreagenzien die wichtigsten und wirksamsten Hilfsmittel in der Synthese von regio- und stereoselektiven Substraten. Da Zinn- bzw. Siliziumreagenzien nur in katalytischer Menge eingesetzt werden müssen, werden sie bevorzugt verwendet. Borsubstrate haben jedoch den Vorteil, dass die Addition an Aldehyde sowohl zum *syn*- als auch zum *anti*-Alkohol in guten Ausbeuten aus (*Z*) bzw. (*E*)-Allylboranen durchgeführt werden kann.^[86]

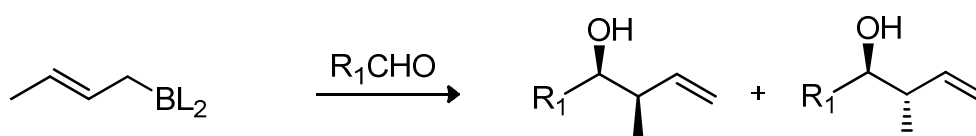


Abb. 57: Reaktion von Allylboran mit Aldehyden unter Ausbildung von homoallylischen Alkoholen

Die Reaktion verläuft über einen sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand, der mit dem Felkin-Ahn-Modell erklärt werden kann. Das entsprechende (*Z*)-Allylboran **B** reagiert so zum *syn*-Produkt, während das (*E*)-Allylboran **A** das *anti*-Produkt ergibt (Abb. 58).

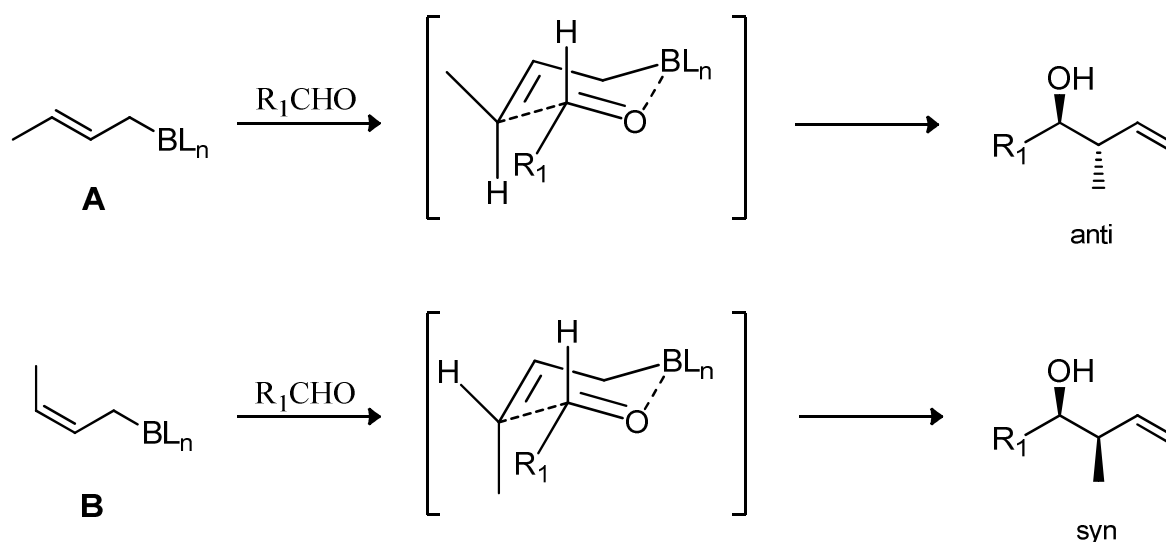


Abb. 58: Sesselähnlicher Übergangszustand der Allylboranaddition an Aldehyde

HOFFMANN beschreibt, dass (*E*)-Substrate eine höhere Reaktivität als (*Z*)-Substrate haben (Abb. 59).^[87] So ist die Ausbeute der Reaktion von (*E*)-Crotylboran **A** mit Ethanal mit 62% deutlich höher als die von (*Z*)-Crotylborans **B** mit Ethanal (26%).

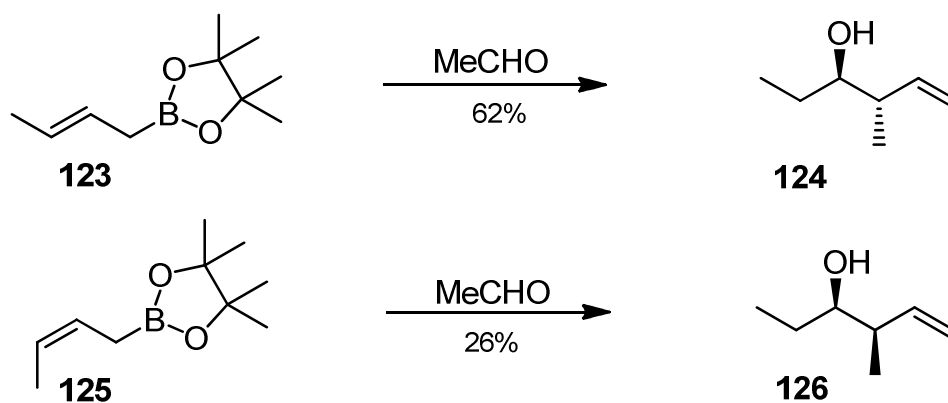


Abb. 59: Reaktion von Ethanal mit (Z)- und (E)-Crotylboran **123** und **125**^[87]

Anti-Produkte zeigen außerdem eine höhere Stereoselektivität als *syn*-Produkte. So wird in den Arbeiten von HOFFMANN deutlich, dass das (E)-Methoxycrotylboran **123** mit 96% *de* (*anti*) einen deutlich höheren Diastereomerenüberschuß aufweist, als das entsprechende (Z)-Isomer **125**, welches einen Diastereomerenüberschuß von 78% *de* (*syn*) in der Reaktion mit Isopropylaldehyd ergibt (Abb. 60).^[88]

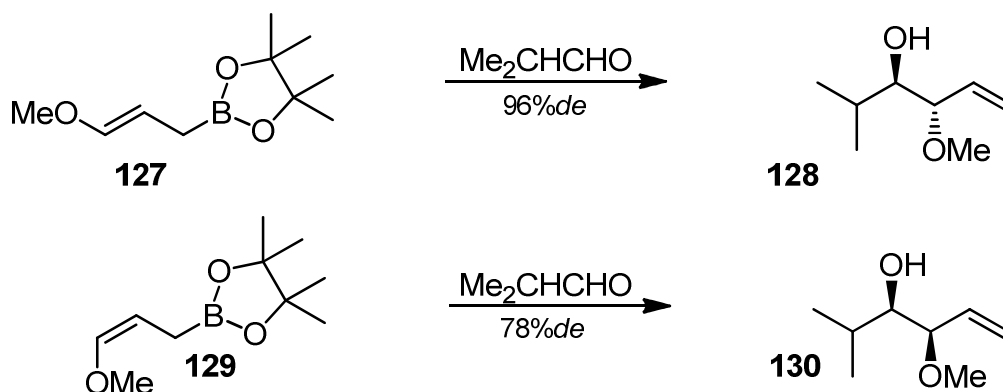


Abb. 60: Einfluß der Edukte der Addition von Allylboranen an Aldehyde auf die Stereoselektivität

Die Stereoselektivität kann jedoch verbessert werden, indem sterisch anspruchsvolle Aldehyde oder Ketone verwendet werden. Bei WANG, MENG und KABALKA ist im Vergleich der Reaktionen von α -Oxo-Carbonsäuren mit Diisopropoxy-crotylboran zu sehen, dass sich der Diastereomerenüberschuß sowohl mit *E*- als auch mit *Z*-Boran auf 98% *de* (*anti* bzw *syn*) anheben lässt.^[89] Somit gibt es keinen Unterschied zwischen (*E*)- und (*Z*)-Reagenzien mehr, da die sterische Hinderung der Reste an der Carbonylverbindung zu einer Angleichung der Stereoselektivität führt.

Für enantioselective Synthesen stehen verschiedene Boranverbindungen zur Verfügung (Abb 61). Die gebräuchlichsten sind Borsäure-Pinacolester **131**. Desweiteren werden auch chirale Reagenzien, wie **5**, **132**, **133**, **134** und **135** verwendet.

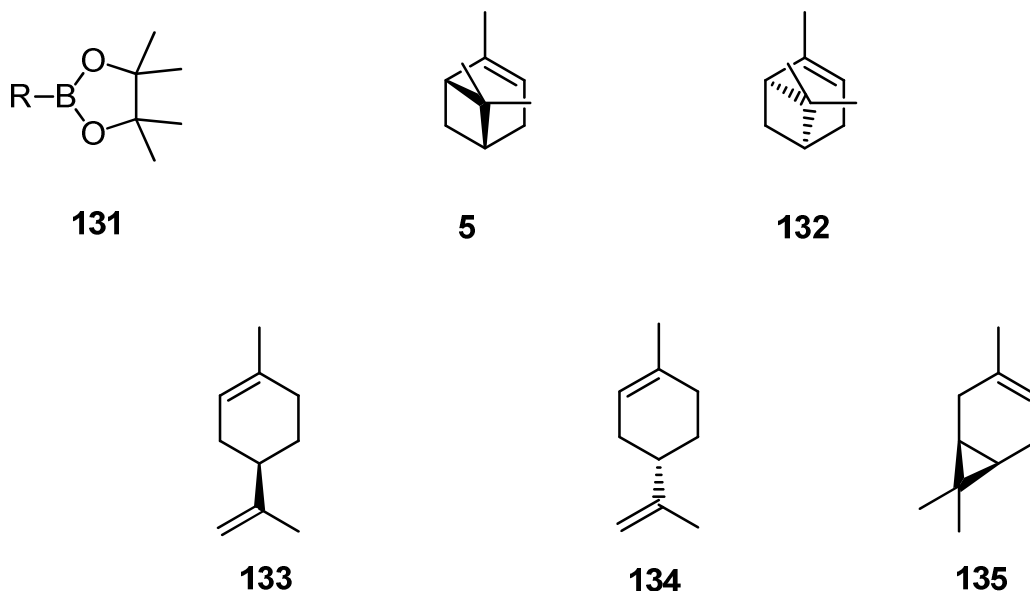


Abb. 61: Liganden für die enantioselective Synthese mit Boranen: Borsäure-Pinacolester **131, (+)- α -Pinen (**5**) und (-)- α -Pinen (**132**), (+)-Limonen (**133**) und (-)-Limonen (**134**) oder 3-Caren (**135**)**
ROUSH et al. führten Studien zur Stereoselektivität von Allyl- bzw. Crotylboranen an verschiedenen Aldehyden durch.^[90] Dabei ergab sich, dass dieser Ligand bevorzugt ein Diastereomergemisch der *anti*-Produkte produzierte. Besser eignen sich hier chirale Liganden, wie (+)- α -Pinen (**5**) und (-)- α -Pinen (**132**), (+)-Limonen (**133**) und (-)-Limonen (**134**) oder 3-Caren(**135**).

Einen Vergleich von Isopinocampheylboran ((Ipc)₂BR) und Isocaranylboran führte BROWN *et al* durch.^[91] Sie zeigten, dass *B*-Allylbis(2-isocaranyl)boran (**136**) mit 94-99% *ee* deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse erzielte als sein Isomer, *B*-Allylbis(4-isocaranyl)boran (**137**). Dies ergab lediglich einen *ee* von 87-95% (Abb. 62).

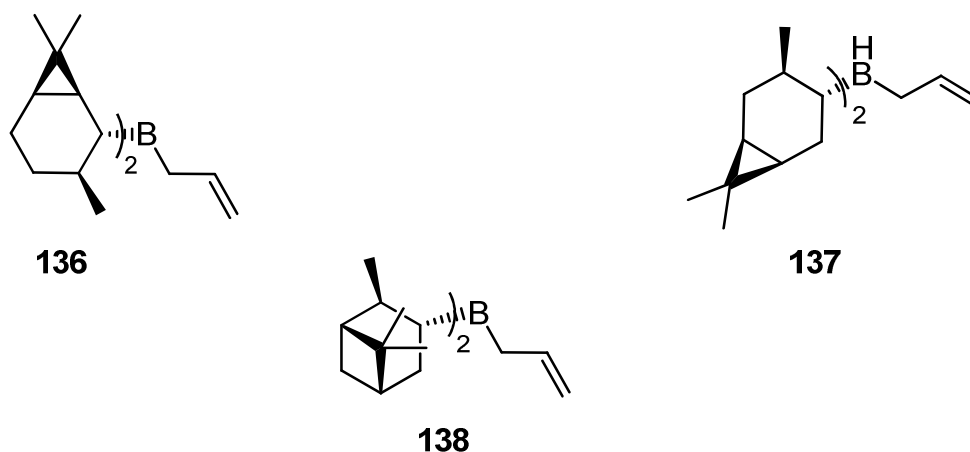


Abb. 62: *B*-Allylbis(2-isocarany1)boran (**136**), *B*-Allylbis(4-isocarany1)boran (**137**), *B*-Allyldiisocampheylboran (**138**)

Nach BROWNS Untersuchung ergaben die Reaktionen mit *B*-Allyldiisocampheylboran (**138**) ((Ipc)₂BR) zwar ebenfalls vergleichbare *ee*-Werte von 86-94%, insgesamt ist die Anwendungsbreite von (Ipc)₂BR aber deutlich größer und es werden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96% *ee* erreicht.^[92]

In Abb. 63 ist die in dieser Arbeit durchgeführte Synthese zu sehen. Der Aldehyd **50** wurde in fünf Stufen ausgehend von 5-Hexensäure (**139**) synthetisiert. Die Säure **139** wurde nach EVANS mit dem chiralen Auxiliar (*S*)-Phenyl-oxazolidinon versehen und anschließend stereoselektiv in α -Position mit Methyljodid zu Verbindung **141** methyliert.^[93] Dabei wird die Methylgruppe in α -Position zur Carbonylfunktion fast ausschließlich in *S*-Konfiguration gebildet, da die sterisch anspruchsvolle Benzylgruppe den Angriff des Methyljodids von derselben Seite stark erschwert. Das Auxiliar wird anschließend nach SIEBUM und WOO mit Lithiumhydroxid und Wasserstoffperoxid wieder abgespalten und die Säure **142** wird erhalten.^[94] Die Ausbeuten dieser Reaktion variierten zwischen 30% und 90% und es zeigte sich, dass die Reaktion stark vom Alter und von den Lagerungsbedingungen der Wasserstoffperoxidlösung abhing. Für eine erfolgreiche Reaktion sollte die Wasserstoffperoxidlösung im Kühlschrank gelagert und möglichst frisch verwendet werden. Verbindung **142** wurde nun mittels Methanol und Acetylchlorid bei 0°C nach DONDONI und PERRONE in den entsprechenden Methylester **143** umgewandelt.^[95] Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde. Der Ester **143** wurde nun auf zwei verschiedenen Wegen in den Aldehyd **50** überführt.

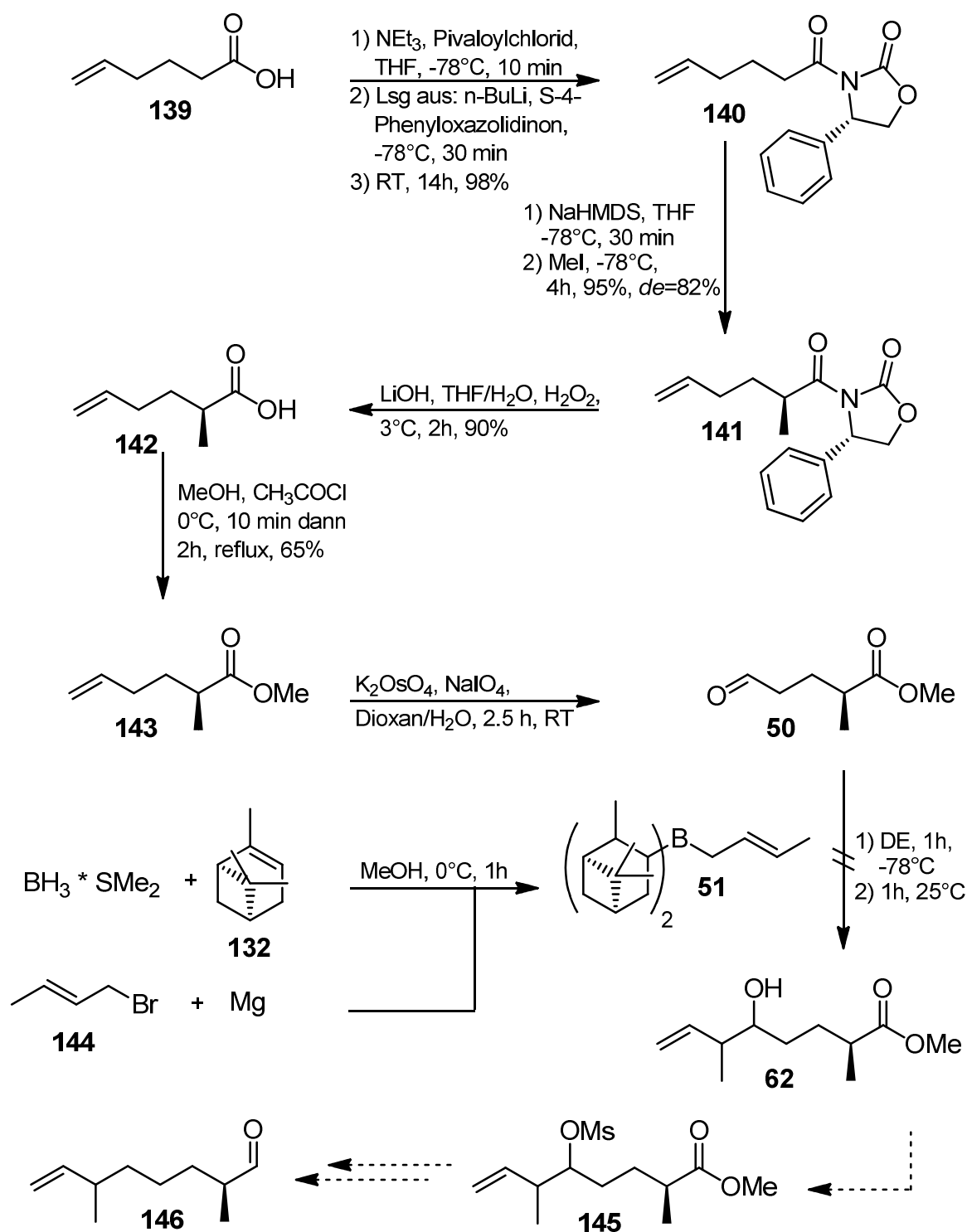


Abb. 63: Syntheschema für Verbindung 62 via Allylborankopplung

Zur oxidativen Spaltung der terminalen Doppelbindung von **143** wurde zunächst eine Ozonolyse nach VARSEEV und MAIER durchgeführt. Dabei wurde das Substrat in Dichlormethan/Methanol 1:1 in Anwesenheit von Pyridin unter Durchfluß von O_3 gerührt. Die Ausbeute von **50** war jedoch mit 30% nicht zufriedenstellend, so dass

zusätzlich die Methode nach JIN mit Kaliumosmat und Natriumperiodat durchgeführt wurde.^[96] Nach gaschromatographisch-massenspektrometrischer Analyse lag das Produkt mit 100% Reinheit vor. Das Produkt konnte aufgrund seiner Flüchtigkeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht vollständig isoliert werden und wurde in Diethylether gelöst bei -32°C bis zu seiner Verwendung aufbewahrt. In der folgenden Reaktion wurde der Aldehyd **50** ebenfalls in Diethylether eingesetzt und mit dem *B*-Crotyl-Diisopinocampheylboran **51** umgesetzt. Dieser wurde nach BROWN synthetisiert, ausgehend von Boran-dimethylsulfidkomplex, der mit (-)- α -Pinen **132** umgesetzt wird. Nach Zugabe von Methanol wird eine weitere Stunde gerührt um Diisocampheylmethoxyboran als Zwischenstufe herzustellen. Das Methanol wird entfernt und mit frisch hergestelltem Crotylmagnesiumbromid versetzt. Das fertige Allyl-diisocampheylboran **51** wird ohne weitere Aufarbeitung weiter verwendet und mit Aldehyd **50** umgesetzt. Leider konnte kein Produkt isoliert werden. Auch Versuche mit Heptanal blieben erfolglos. Vermutlich hat sich das Crotylmagnesiumbromid nicht gebildet.

4.2.6 Synthese von (*R*)-4-Methylpentanolid **163** ausgehend von Menthon

Die folgende Synthese wurde ausgehend von (-)-Menthon (**61**) durchgeführt (Abb. 64). Dieses chirale Terpen hat ebenso wie Citronellen den Vorteil, dass bereits ein Stereozentrum vorhanden ist, welches so nicht mehr stereoselektiv eingeführt werden muss.

Menthon ist ein zyklisches Monoterpen und kommt in Geraniumöl und in Pfefferminzöl vor. Es ist kommerziell sowohl als (+)-Menthon als auch als (-)-Menthon **61** erhältlich und wird in diversen Synthesen als Vorstufe verwendet. So haben SERRA *et al.* Menthon als Startreagenz für die Synthese von Calamenen (**148**) verwendet.^[97] Calamenen ist weit verbreitet in diversen Pflanzen und ist Bestandteil zahlreicher essentieller Öle. Seine Derivate, so z.B. (+)-8-Hydroxycalamenen (**149**), sind Bestandteil diverser Pflanzen mit biologischer Aktivität, beispielsweise von *Dysoxylum acutangulum*, welches in Indonesien als Fischgift eingesetzt wird.

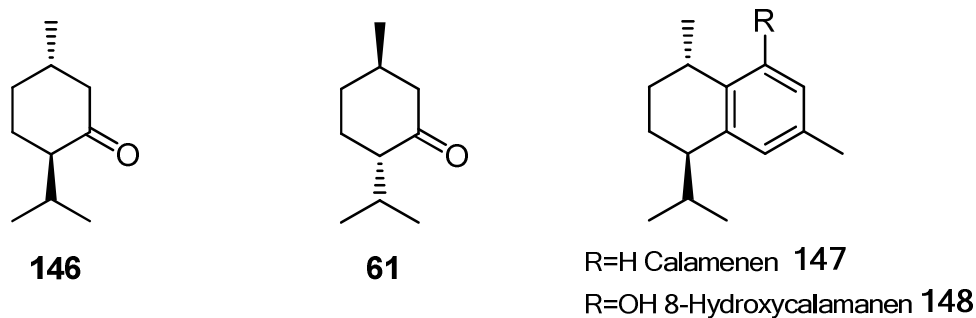


Abb. 64: Strukturen von (+)-Menthon (146), (-)-Menthon (61), Calamanen und 8-Hydroxycalamanen (148, 149)

HALTERMANN und CROW verwendeten (-)-Menthon (**61**) als Ausgangssubstanz für die Synthese von chiralen Indenen (Abb. 65).^[98] Sie entwickelten eine dreistufige Synthese von chiralen ringförmigen Indenen (**151**, **152**), die von chiralen Terpenen ausgehend über eine modifizierte Nozaki-Takai-Hiyama-Kishi-Reaktion gebildet werden. Diese Indene werden bevorzugt in der Herstellung von Indenylmetallkomplexen benötigt.

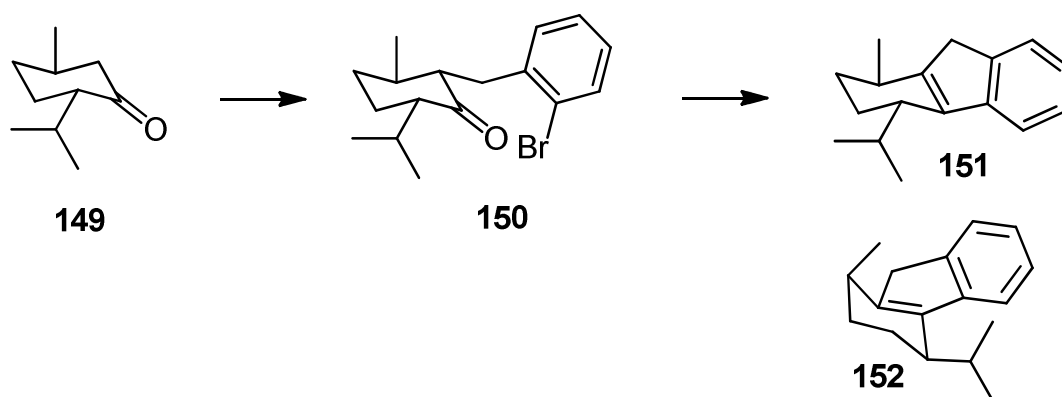


Abb. 65: Chirale Indenherstellung aus (-)-Menthon nach HALTERMANN und CROW^[98]

Menthon kann auch als chirales Auxiliar fungieren, wie bei SPINO deutlich wird (Abb. 66).^[99] Hier werden stereoselektiv α -alkylierte und alkenylierte Carbonylverbindungen mittels Addition an die Ketogruppe von (-)-Menthon (**61**) hergestellt. Nach Dehydratisierung und ozonolytischer Spaltung werden die chiralen Verbindungen erhalten.

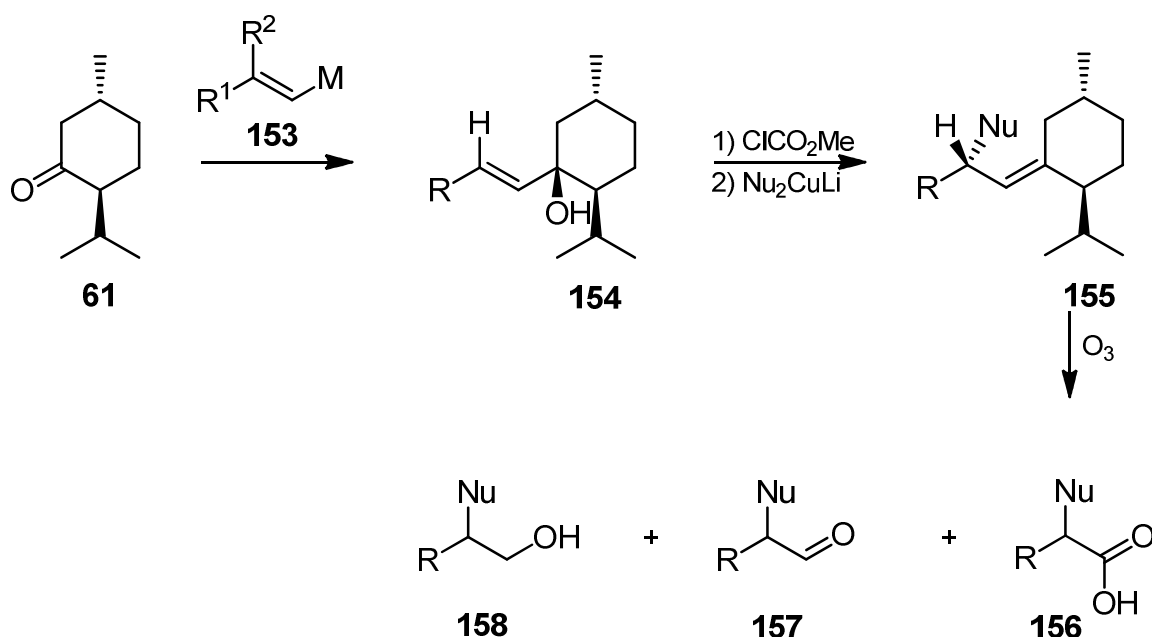


Abb. 66: Allgemeine Synthese von chiralen Carbonylverbindung aus Menthon nach SPINO^[99]

Als Nucleophile eignen sich zahlreiche Alkyl-, Alkenyl- und Arylhalogenide, die sich gut zu Cupraten umsetzen lassen. Das erhaltene Gemisch besteht aus dem Alkohol **158**, dem Aldehyd **157** und der Carbonsäure **156**, wobei die letzten beiden Verbindungen indirekt durch Oxidation des Alkohols **158** dargestellt werden.

In der hier durchgeführten Synthese wird ebenfalls (-)-Menthon (**61**) als Ausgangsverbindung verwendet. Die ersten vier Stufen folgen der Vorschrift nach ISHMURATOV (Abb. 67).^[100] Darin wird zunächst an die Ketofunktion von **61** in einer Grignardreaktion eine Methylgruppe addiert. Das entstehende Diastereomerengemisch der Alkohole **159** und **160** wird anschließend einer Eliminierung unterzogen, so dass sich das entsprechende Cyclohexen **161** bildet. Hier wird sauer mit Oxalsäure gearbeitet, um die Hydroxyfunktion abzuspalten. Mit der anschließenden Ozonolyse wird die Doppelbindung oxidativ gespalten und durch reduktive Aufarbeitung mit Natriumtriacetoxaborhydrid ($NaBH(OAc)_3$) zu Diketon **162** umgewandelt.

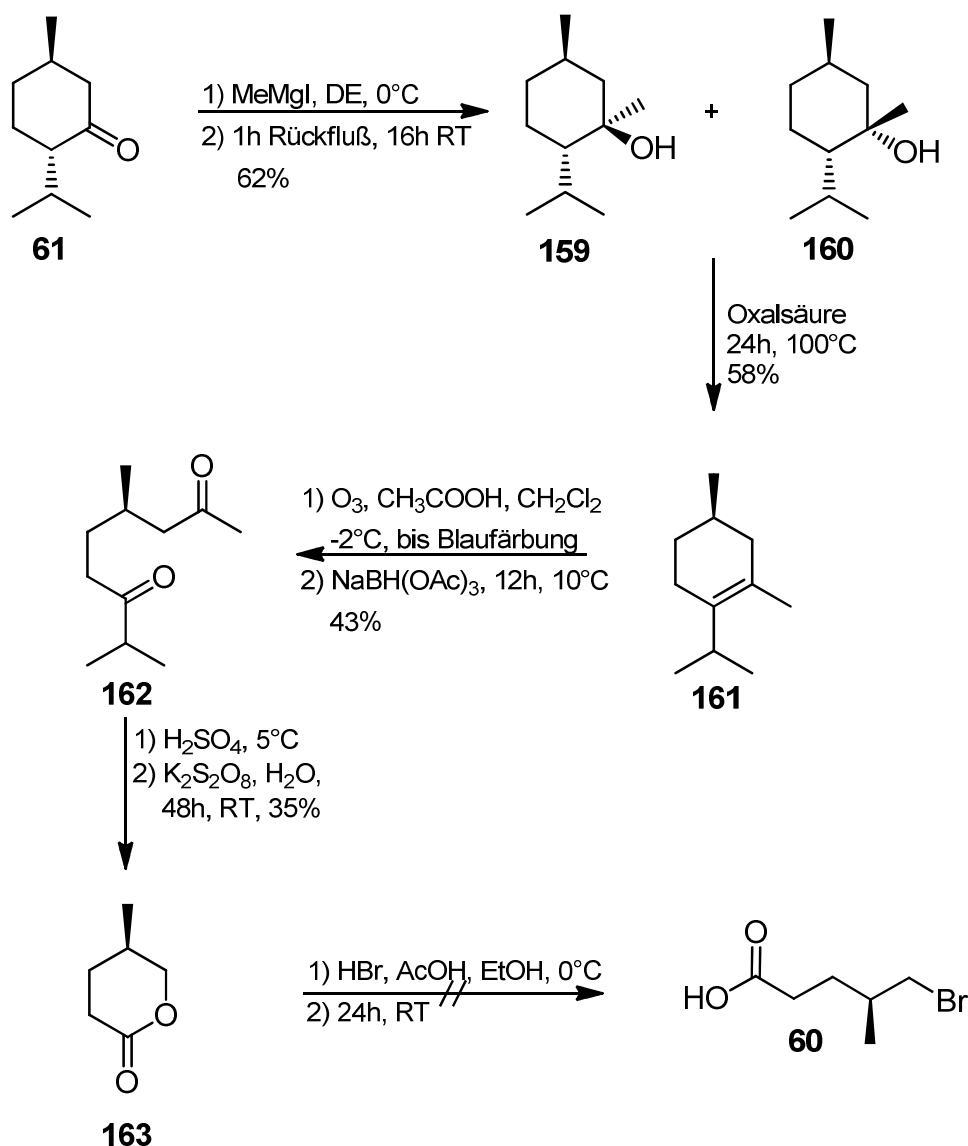


Abb. 67: Synthese von (*R*)-4-Methylpentanolid **163**

Die Bildung von (*R*)-4-Methylpentanolid **163** erfolgt durch eine doppelte Bayer-Villiger-artige Umlagerung mit anschließender Cyclisierung. Als Peroxid fungiert hier die Carosche Säure (Peroxomonoschwefelsäure), die durch Reaktion von Schwefelsäure mit Kaliumperoxodisulfat hergestellt wird.

Anschließend sollte das Lacton **163** mittels sauerkatalysierter Spaltung zur 5-Bromo-4-methyl-hexensäure (**60**) geöffnet werden (Abb. 68). Dies sollte mit Essigsäure in Gegenwart von Bromwasserstoff erfolgen. Die Reaktion blieb jedoch erfolglos.

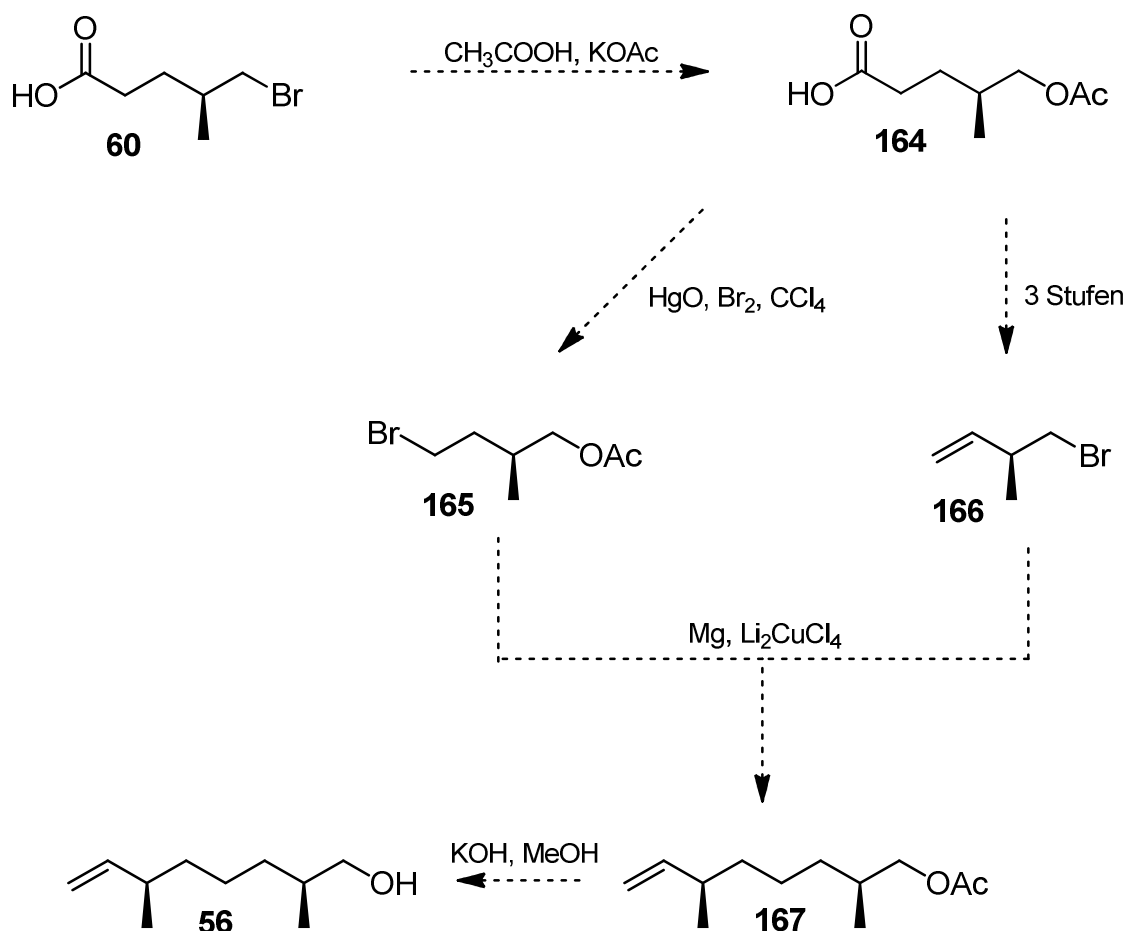


Abb. 68: Vorgesehene Synthese von Verbindung **56** nach CZESKIS^[101]

Weiter sollte nach der Vorschrift von CZESKIS vorgegangen werden (Abb.77).^[101] Da die Synthese aber deutlich zu lang und zu aufwendig war wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt und die Synthese auf Stufe des Pentanolides **163** eingestellt.

4.2.7 Synthese von (2S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-ol (**64**) via Evansauxiliar-Addukt und Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion

Das Evansauxiliar ist ein weit verbreitetes Hilfsmittel, um stereoselektive Reaktionen durchzuführen. Es wird in dieser Synthese genutzt, um in α -Position zur Carbonylfunktion eine Methylgruppe stereoselektiv einzuführen. Das chirale Auxiliar blockiert dabei die ungewünschte Seite durch eine sterisch anspruchsvolle Gruppe und erwirkt somit den Angriff von der gewünschten Seite.

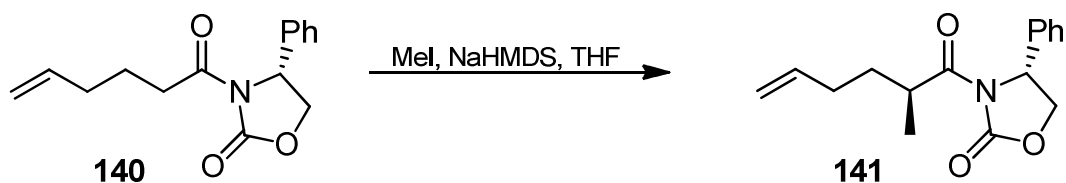


Abb. 69: Funktionsweise des Evansauxiliars

Es werden aber neben der klassischen Einführung von Methylgruppen auch C-C-Kopplungen mit Hilfe des Evansauxiliars durchgeführt. So wird bei BAKER *et al.* zunächst das Auxiliar an Propionsäure addiert und anschließend das Propionyloxazolidinon **168** mit Hilfe einer Base und 9-BBN-Triflat an den Aldehyd **169** in α -Position addiert (Abb. 70).^[102]

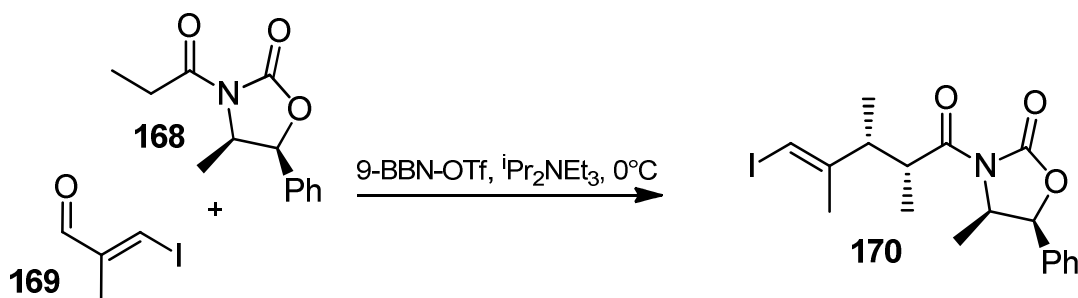


Abb. 70: C-C-Kopplung mittels stereoselektiv dirigierendem Evansauxiliar nach BAKER^[102]

Neben dem klassischen Phenyloxazolidinon existieren noch zahlreiche weitere Oxazolidinon-Derivate. So sind ebenfalls Oxazolidinone kommerziell erhältlich, die in 4-Position eine Benzylgruppe, eine *tert*-Butylgruppe oder eine Diphenylmethylgruppe aufweisen. Des Weiteren sind ebenso Auxiliare mit zwei Methylgruppen oder 2 Phenylgruppen an C-5 gängige Substanzen. In Abb. 71 sind einige ausgewählte Derivate abgebildet.

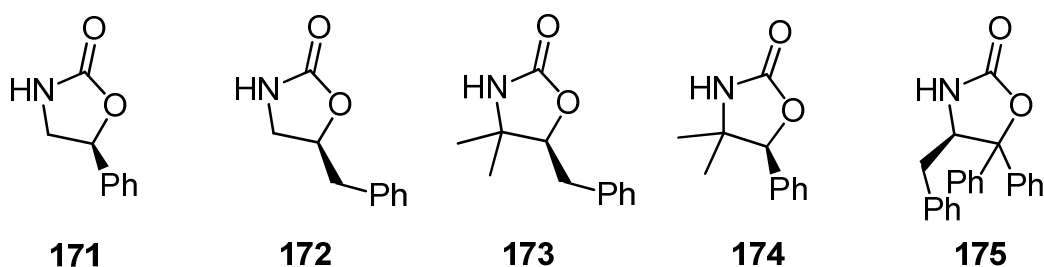


Abb. 71: (R)-(-)-4-Phenyl-2-oxazolidinone (171), (R)-(-)-4-Benzyl-2-oxazolidinone (172), (R)-(+)-4-Benzyl-5,5-dimethyl-2-oxazolidinone (173), (R)-(-)-5,5-Dimethyl-4-phenyl-2-oxazolidinone (174), (R)-(+)-5,5-Diphenyl-4-benzyl-2-oxazolidinone (175)

In der in dieser Arbeit durchgeführten Synthese wird von 5-Hexensäure (**139**) analog zu Abb. 63 ausgegangen.^{[94],[103]}

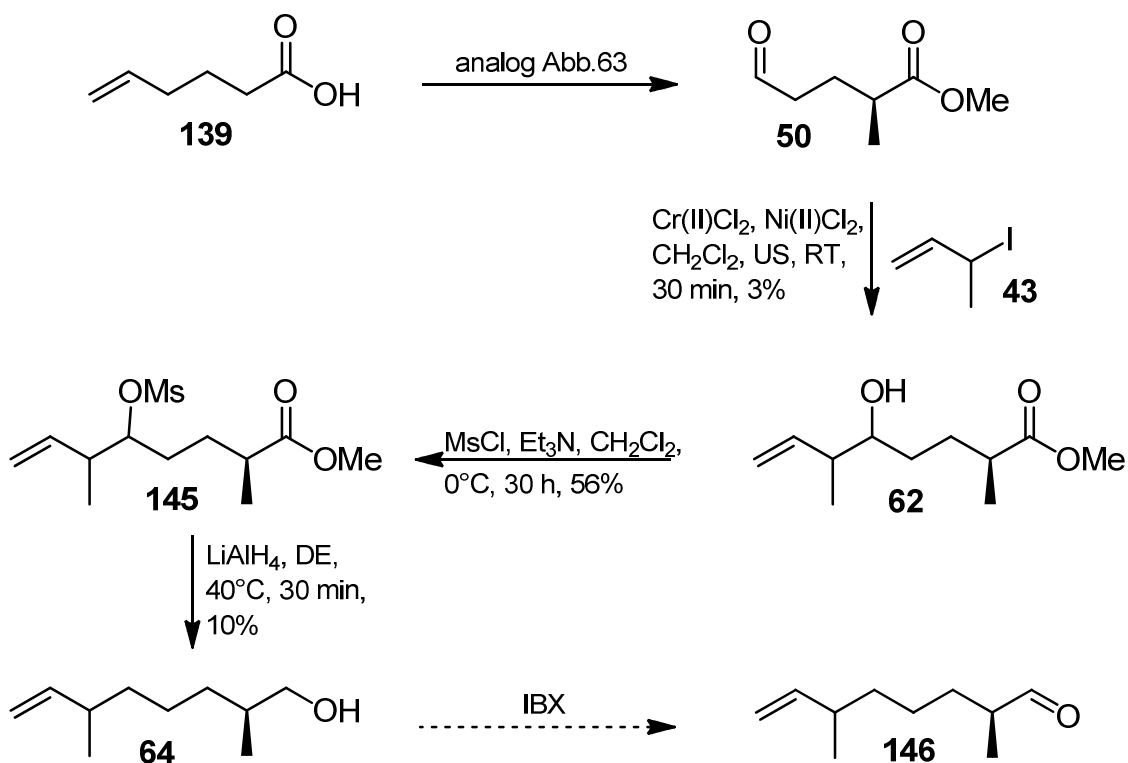


Abb. 72: Synthese von (2S)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-ol (**64**) via stereoselektiver Evans-Methylierung, oxidativer Spaltung und Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion

Nach gaschromatographisch-massenspektrometrischer Analyse ergab sich ein quantitativer Umsatz, wobei die massenabhängige Ausbeute durch zu viel noch vorhandenes Lösungsmittel nicht bestimmt werden konnte. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Flüchtigkeit weniger als 100% des Produktes vorlagen. Im nächsten Schritt wurde Iodid **43** mittels Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion an Aldehyd **50** gekoppelt. Hierfür wurde die Vorschrift nach NICOLAU verwendet, in welcher Chrom(II)chlorid in Gegenwart von Nickel(II)chlorid als Katalysator eingesetzt wird.^[104] Von den Methoden, in welchen aus Chrom(III)chlorid *in situ* Chrom(II)chlorid mittels Mangan hergestellt wurde, wurde abgesehen, da diese in vorherigen Versuchen keine guten Ergebnisse zeigten (s. Kap.4.3). Die Reaktion wurde außerdem mehrmals im Ultraschallbad gerührt. So vor Zugabe des Iodids **43**, vor Zugabe des Aldehydes **50** und nach Zugabe aller Substanzen, jeweils zehn Minuten. Der erhaltene Alkohol **62** wurde mit Mesylchlorid in Mesylat **145** konvertiert, um eine gute Abgangsgruppe zu generieren.^[105] Die Abspaltung des Mesylates und gleichzeitige Reduktion des Methylesters von Verbindung **145** erfolgte mit Lithiumaluminiumhydrid.^[106] Von dem

gewünschten Produkt (2*S*)-2,6-Dimethyl-7-octenol (**64**) wurde 1 mg erhalten. Die geplante Trennung der Diastereomere konnte aufgrund der geringen Substanzmenge nicht mehr vollzogen werden. Die Oxidation zum Aldehyd **146** wurde aufgrund der Instabilität desselben vorerst nicht durchgeführt.

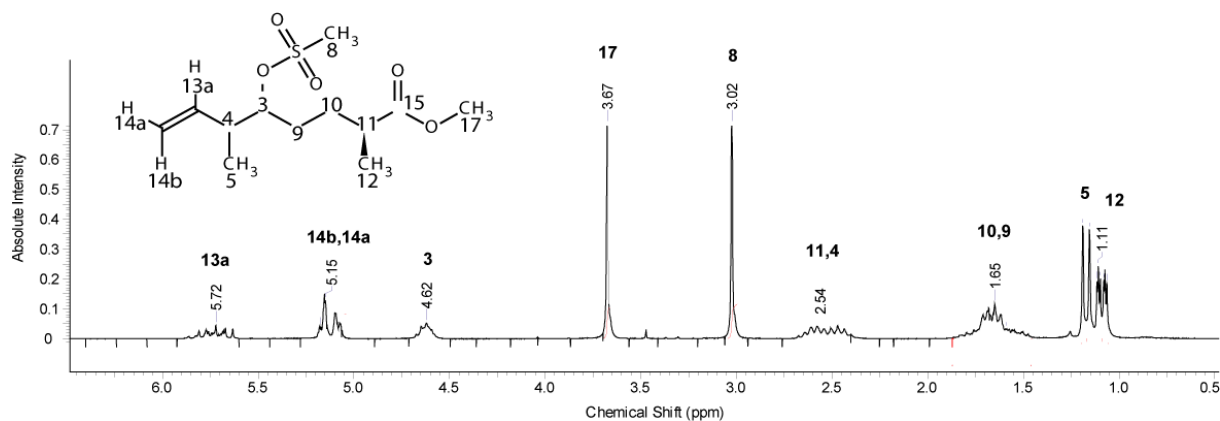


Abb. 73: ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 145

In Abb. 73 ist das ¹H-NMR-Spektrum von Mesylat **145** zu sehen. Im Bereich 5-6 ppm treten die ungesättigten Protonen auf. Das Multiplett bei 4.62 ppm wird durch Proton 3 hervorgerufen, welcher durch die direkte Nachbarschaft zum Sauerstoff sehr hoch verschoben ist. Auch die beiden Methylgruppen 8 und 17 sind bei 3.0 und 3.7 hier sehr deutlich zu sehen, während die Methylgruppen 12 und 5 im Bereich 1.0-1.25 ppm zu finden sind.

4.2.8 Synthese von (2*S*,6*R*)-2,6-Dimethyl-7-octen-1-ol (**56**) via Camphersultam-dirigierter Kopplung

Wie bereits in Kapitel 4.2.7 besprochen, eignen sich chirale Auxiliare nicht nur zur stereoselektiven Einführung von Methylgruppen in α -Position zu Carbonylgruppen, sondern auch zur stereoselektiven Kopplung mit Organometallverbindungen, die den entsprechenden Kohlenstoffrest in α -Position einführen. Diese Reaktion wurde als Schlüsselstufe, wie in Abb. 74 zu sehen, in dieser Arbeit durchgeführt.

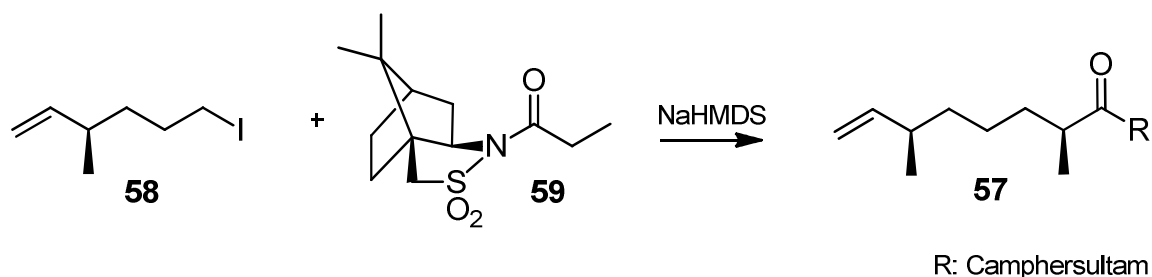


Abb. 74: Kopplung von 6-Iodo-3-methyl-1-hexen (58) an Propionsäure via Camphersultam-Propionsäureaddukt 59

Baker führte diese Kopplung wie im obigen Kapitel bereits erwähnt mit einem Evans-Auxiliar, dem 5-Methyl-4-phenyl-oxazolidinon durch.^[102]

Nach EVANS eignen sich aber nicht alle Halogenide zur Kopplung mit Alkyloxazolidinonen. So reagieren aktivierte Verbindungen wie Benzylbromid oder Allylbromid in deutlich besseren Ausbeuten als Alkylhalogenide. Des Weiteren wurde festgestellt, dass sterisch anspruchsvollere Nucleophile eine höhere Stereoselektivität aufweisen als z.B. die Reaktionen mit Methyljodid.^[107]

Für die Kopplung von längeren aliphatischen Halogeniden an mit chiralen Auxiliaren versehene Propionsäure gibt es nur wenig beschriebene Reaktionen. So wurde von EVANS *n*-Butyliodid an *N*-Propionyl-Prolinol addiert mit einer Ausbeute von 77%, die Reaktion mit dem *iso*-Butyliodid ergab 85% des gewünschten Produktes (Abb. 75).^[108]

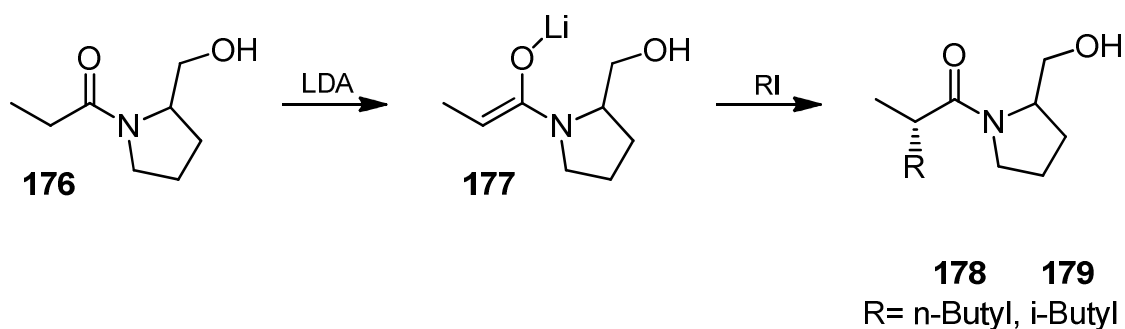


Abb. 75: Alkylierung in α -Position der Carbonylverbindung 176 nach Evans^[108]

SONNET verwendete ebenso (*S*)-(-)-Prolinol als chiralen Liganden und führte *n*-Butyliodid sowie *n*-Octyliodid in α -Position zur Carbonylverbindung ein.^[109] Hier wurde allerdings *tert*-Butyllithium als Base zur Deprotonierung verwendet. EVANS verwendete zur Deprotonierung der Prolinoladdukte Lithiumdiisopropylamid (LDA) als Base, während für die Deprotonierung der Oxazolidinonaddukte Lithiumbis(isopropyl)amid ($\text{LiN}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$) und Natriumbis(trimethyl)silylamid ($\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_3$, NaHMDS) verwendet

wurde. Hier stellte sich heraus, dass das gebildete Natriumenolat für Alkylierungen besser geeignet ist, während das Lithiumenolat die Addition von Allylhalogeniden begünstigt (Abb. 76).

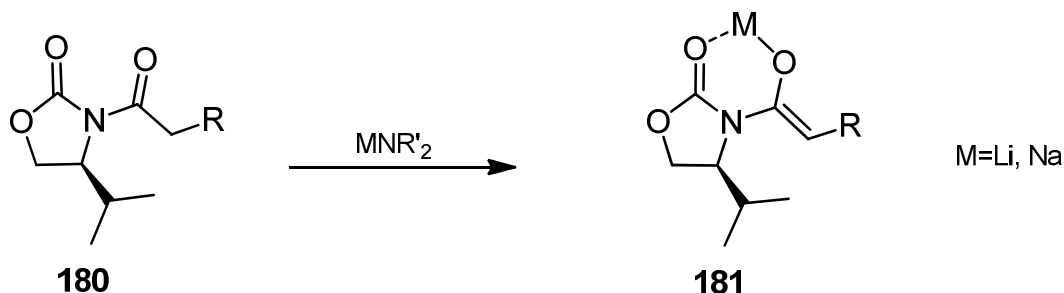


Abb. 76: Enolatbildung der Evansreaktion

Als weiteres chirales Auxiliar eignet sich Camphersultam, welches von OPPOLZER zur Alkylierung in α -Position von Carbonylverbindungen eingeführt wurde.^[110] OPPOLZER verwendet zahlreiche Aryl-, Alkenyl- und auch Alkylhalogenide zur Kopplung, die er wahlweise mit NaHMDS, KHMDS, *n*-BuLi, oder LiHMDS als Base einführt. Als Additiv wird hier Hexamethylphosphoramid (HMPA) verwendet um die Basizität zu steigern, wodurch die Ausbeuten der Reaktionen erheblich gesteigert werden konnten.

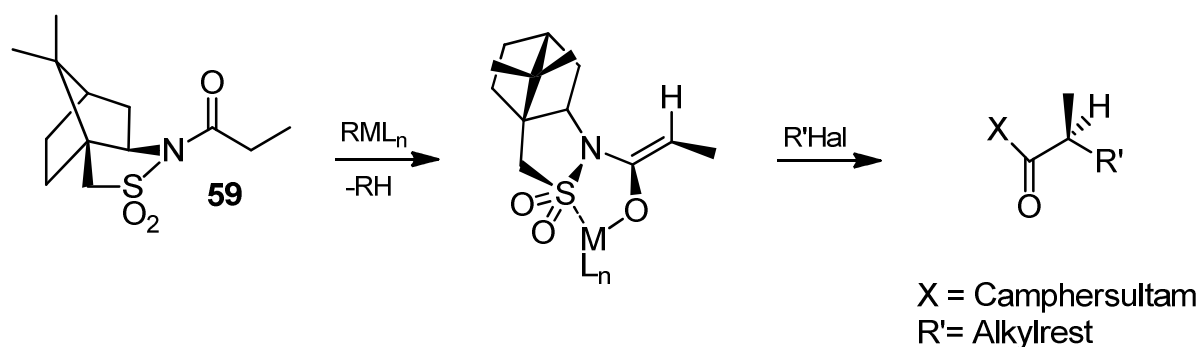


Abb. 77: Mechanismus der Deprotonierung und Kopplung von Alkylresten in α -Position an Carbonylverbindungen nach Oppolzer^[110]

Abb. 77. zeigt den Reaktionsmechanismus der Enolatbildung des Camphersultam-Propionsäure-Addukt via eines metallkoordinierten Übergangszustands. Der sterisch anspruchsvolle Campherrest sowie die terminale Methylgruppe des Propionats stehen zur *re*-Seite, so dass ein Angriff des Alkylhalogenids ausschließlich von der *si* Seite erfolgen kann und somit stereoselektiv das *S*-Enantiomer bildet (im Falle von R' = größer als Methyl).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Synthese geht von (-)- β -Citronellen (**79**) aus, welches an der Doppelbindung in 6-Position zum Epoxid **182** konvertiert wird (Abb. 78).^[111] Dieses ist extrem flüchtig und wird daher nur bei minimal 500 mbar am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird **182** ohne weitere Reinigung mit Natriumperiodat in Dioxan/Wasser 1:1 bei 0°C während einer Stunde zum Aldehyd **183** umgewandelt.^[111] Der Aldehyd **183** ist ebenfalls flüchtig und wird am Rotationsverdampfer nicht bis zur Trockene eingengt. Anschließend wird mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **184** reduziert.^[106] Dieser wird mit einem automatisierten Flashchromatographen gereinigt und es werden 59% Produkt über zwei Stufen erhalten. Der Alkohol **184** wird anschließend mit Phosphortribromid in das entsprechende Bromid **185** überführt.^[77] Da die folgende Kopplungsreaktion mit dem Bromid **185** keine guten Ergebnisse ergab, wurde aus dem Bromid **185** das entsprechende Iodid **58** hergestellt. Dazu wurde Natriumiodid in Aceton verwendet, was zu einem quantitativen Umsatz führte.^[112] Das Iodid **58** (ebenfalls flüchtig) hätte zweifelsohne auch durch direkte Reaktion des Alkohols **184** unter bereits genannten Bedingungen hergestellt werden können.

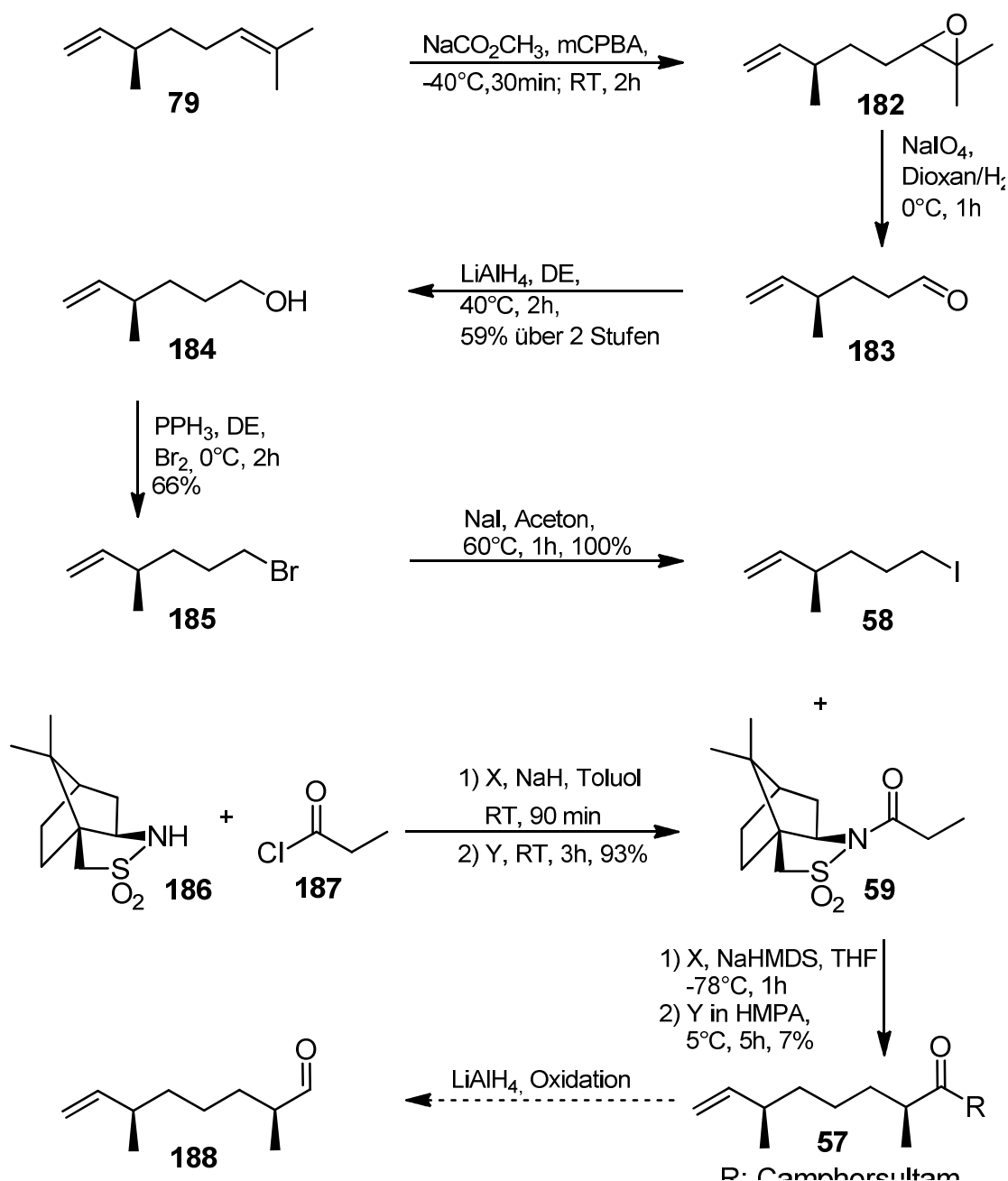


Abb. 78: Synthese von Verbindung 57 via stereoselektiver Camphersultam-dirigierter C-C-Kopplung

Parallel wurde aus (1*S*)-2,10-Camphersultam (**186**) und Propionsäurechlorid (**187**) nach einer Vorschrift von OPPOLZER und VANDEWALLE mit Natriumhydrid Propionylcamphersultam hergestellt.^[113]

Nun folgte die oben bereits beschriebene Kopplung nach OPPOLZER, die mit NaHMDS in THF bei -78°C durchgeführt wurde.^[110] Das Produkt konnte problemlos säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt werden. Die Kopplung von **58** und **59** wurde außerdem nach Vorschriften von SEEBACH^[114], EVANS^[107] und GILLE und

HIERSEMANN^[115] durchgeführt. Nach der Vorschrift von SEEBACH wurde als Auxiliar Benzyloxazolidinon und als Base *n*-Butyllithium verwendet. Die Reaktion wurde in THF bei -78°C durchgeführt und 30 min gerührt. Nach der Vorschrift von EVANS wurde als Base LDA und ebenfalls Benzyloxazolidinon verwendet. Es wurde zwei Stunden bei -78°C deprotoniert und nach Zugabe des Bromids **185** weitere drei Stunden gerührt. Die Vorschrift von GILLE und HIERSEMANN verwendet als Base LDA, welches *in situ* hergestellt wird und als Auxiliar sowohl Benzyloxazolidinon als auch Isopropylloxazolidinon. Die Reaktion wurde ebenfalls abgewandelt und mit Zusatz von Zinkbromid durchgeführt. Alle Reaktionen erbrachten jedoch nicht das gewünschte Produkt, so dass auf die oben angeführte Camphersultam-dirigierte Kopplung ausgewichen wurde.

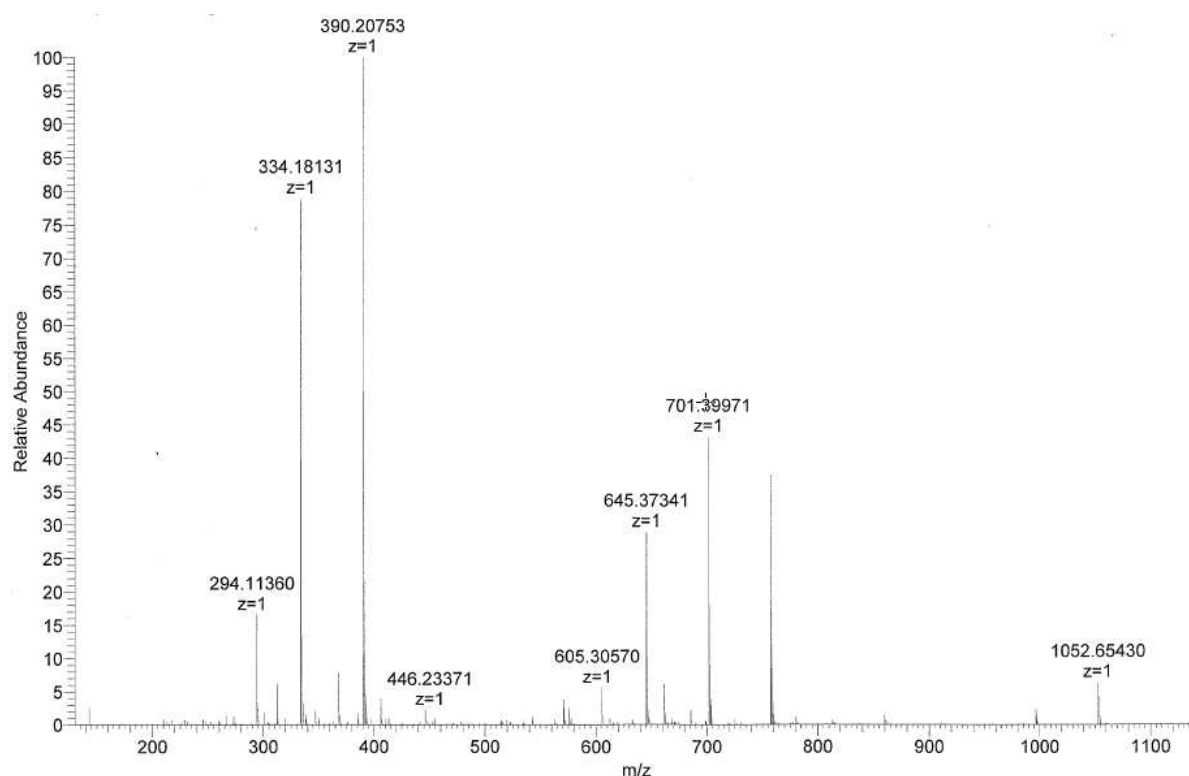


Abb. 79: Hochauflösungsmassenspektrum (ESI) von **57 (Summenformel $C_{20}H_{33}NO_3S$) in Methanol**

In Abb. 79 ist das hochauflösende ESI-Massenspektrum von Verbindung **57** zu sehen. Es ist deutlich das Natriumaddukt der Verbindung mit einer exakten Masse von $m/z=390.2075$ zu sehen. Das Molekül selbst als Natriumaddukt hat eine exakte Masse von 390.21.

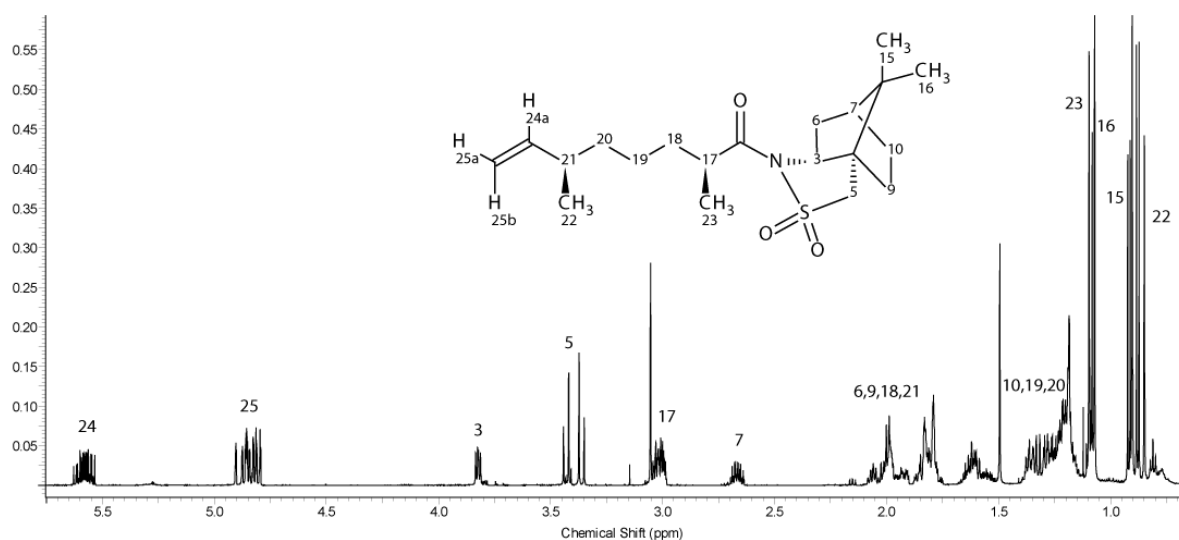


Abb. 80: ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **57**

In Abb. 80 ist das ¹H-NMR der Verbindung **57** zu sehen. Die olefinischen Protonen sind in den Bereich von 4.8-5.5 ppm verschoben. Die Methylgruppen sind im Bereich von 0.85-1.1 ppm zu finden. Die Protonen an Position 5 koppeln charakteristisch mit H-9 in zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante von jeweils 13.6 Hz.

Von dem gewünschten Produkt **57** wurden lediglich 2 mg erhalten, so dass die Abspaltung des Auxiliars nicht mehr möglich war. Mit einer Vorschrift nach NICOLAOU wäre dies mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender Oxidation zum Aldehyd realisierbar gewesen.^[116]

4.3 Synthesen zur Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion

Eine mittlerweile weit verbreitete und sehr nützliche C-C-Verknüpfungsreaktion ist die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion (NHK-Reaktion).^[117] In dieser Reaktion werden Halogenide an prochirale Aldehyde durch eine Chrom-katalysierte Reaktion addiert.

Die Anwendungen der Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen ist vielseitig und weit verbreitet. So ist die abschließende, ringbildende Synthese des Briarellin E (**189**), ein Sekundärmetabolit aus Korallen der Familie *Briareidae*, eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Zyklisierung und bildet einen neungliedrigen Ring (Abb. 81).^[118]

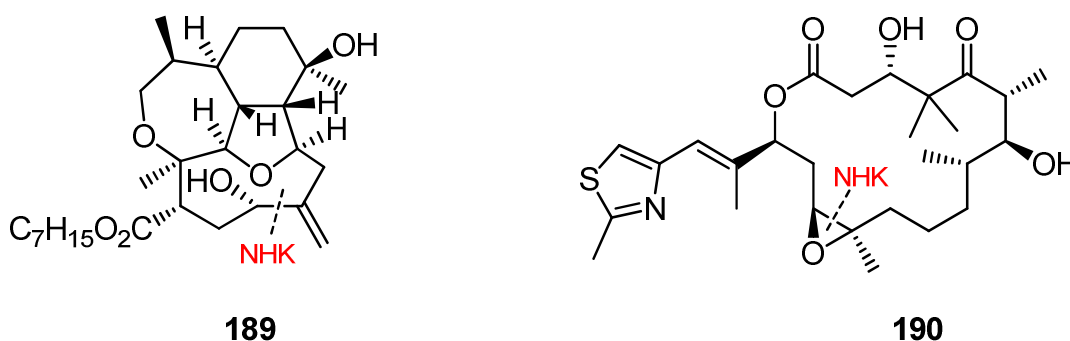


Abb. 81: Briarellin E (**189**) und Epothilon B (**190**)

Ebenso wird in der Synthese der Epothilone B (**190**) und D, welche krebshemmende Eigenschaften besitzen, eine NHK-Reaktion angewandt, indem ein Vinyljodid an einen Aldehyd gekoppelt wird.

Im Falle der ersten Totalsynthese des Tumorzellheparanase-Inhibitors (3*S**,4*S**,6*S**)-Trachyspiciasäure (**191**) konnte mit Hilfe der NHK-Reaktion ein langkettiges Vinyltriflat an ein dreifach hydroxygeschützten Aldehyd addiert werden und so erstmals die relative Konfiguration bestimmt werden (Abb. 82).

Auch Alkynylhalogenide können in der Synthese von cyclischen Verbindungen eingesetzt werden, wie im Beispiel des nach SANDOVAL synthetisierten Sarcodyctin A (**192**) zu sehen ist.^[119] Hier wird ein endständiges Iodoalkin an den gegenüber liegenden Aldehyd gekoppelt und so ein zehngliedriger Ring ausgebildet. Dieses ist die Schlüsselsynthese dieser antimitotischen Verbindung. Sie zeigte Aktivität gegen verschiedene Krebsarten.

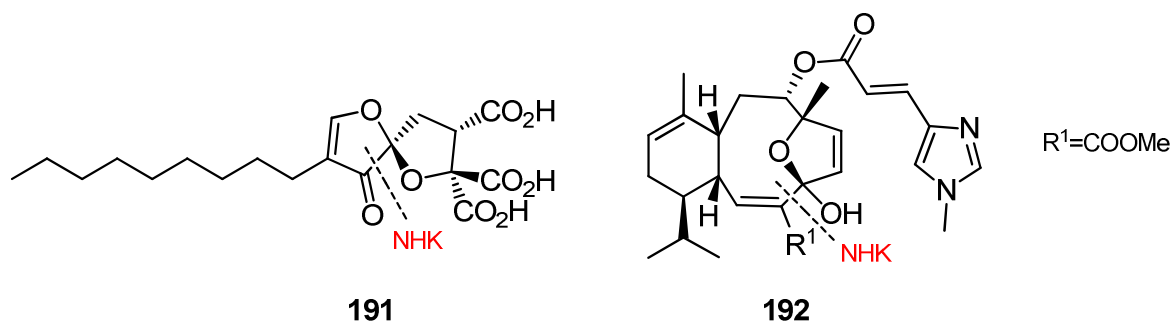


Abb. 82: Trachyspic Säure (191) und Sarcodictyin A (192)

Nennenswert ist auch die Synthese des aus dem Meeresschwamm *Ircinia* gewonnenen Haterumalid NC (**195**), welche von BORHAN und SCHOMAKER publiziert wurde (Abb. 83).^[120] Hier wird eine Trichlormethylgruppe an ein Aldehyd gekoppelt und es erfolgt eine C-C-Knüpfung sowie die Abspaltung von Salzsäure, so dass sich der cyclische, α,β -ungesättigte Chloroalkohol **194** bildet. Dies könnte eine interessante Anwendung in der Synthese von chlorierten Verbindungen sein.

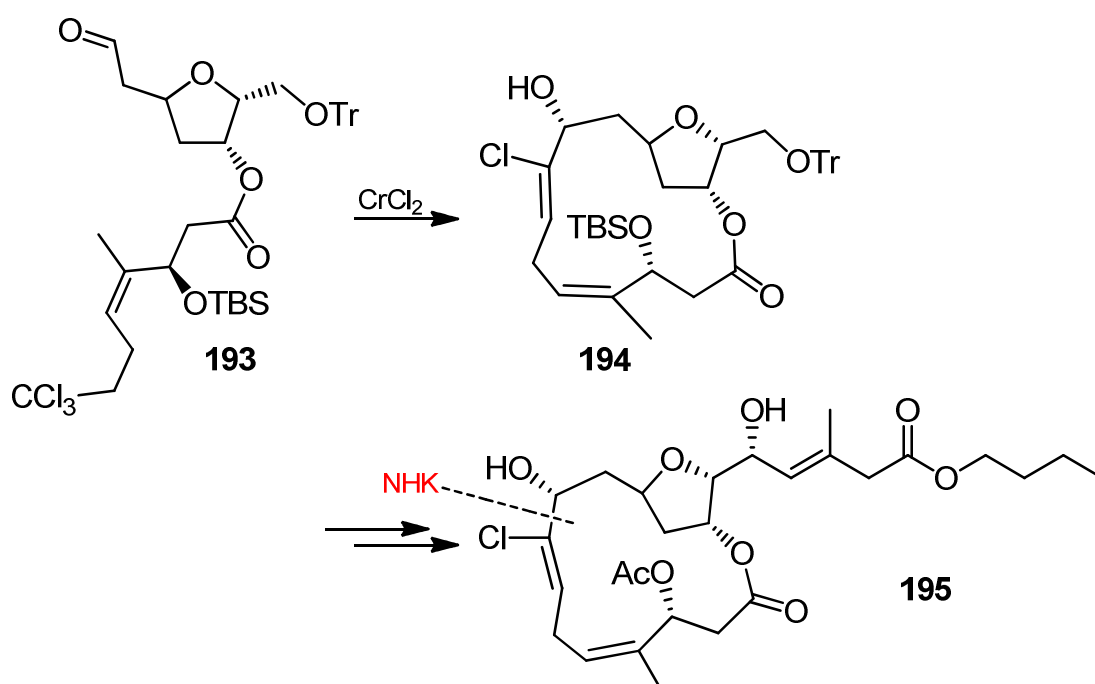


Abb. 83: NHK in der Synthese des Haterumalids NC (195)

Der Vorteil der NHK-Reaktion ist die Vielfältigkeit ihrer Anwendungen und die große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen der beteiligten Substrate.^[121] So ist beispielsweise für die Verknüpfung der Seitenkette (**15** oder **16**) von **10** mit Fragment 2 (**14**) eine Synthese erforderlich, die Methoxygruppen als auch Carbonylfunktionen

toleriert. Daher ist die Methode nach GRIGNARD hier denkbar ungeeignet.^[84] Darüber hinaus kann mit der Nozaki-Hiyama-Kishi-Synthese auch enantioselektiv gearbeitet werden, was wichtig für die oben genannten Einführung der Seitenkette ist. Durch Zusatz eines chiralen Katalysators kann das gewünschte *R*- bzw. *S*-Isomer hergestellt werden.^[122] Einziges Problem der Reaktion ist die Empfindlichkeit der Reaktanden. So ist die Reaktion stark abhängig von der Reinheit des verwendeten Chrom(II)chlorid.^[123] Abhilfe schafft hier die Variante nach KISHI, in der 0.1-1% Nickel(II)chlorid zugesetzt werden.^[124] Diese Variante hat auch NICOLAOU aufgegriffen und außerdem um das Rühren im Ultraschallbad ergänzt, was die Ausbeuten der in dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen erheblich verbesserte.^[125] Eine Methode, in der das Chrom(II)chlorid *in situ* katalytisch durch Reduktion mit Mangan hergestellt wird, wurde erstmals von FÜRSTNER 1996 beschrieben.^[126] Es wurde so eine wesentlich effizientere und auch im industriellen Maßstab anwendbare, da weniger gesundheitschädliche Methode der Chrom katalysierten Variante erzeugt.

Die NHK-Reaktion ist für eine große Bandbreite an Halogeniden nutzbar. So können Vinyl-, Allyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Arylhalogenide genauso verwendet werden wie Vinyltriflate und Sulfonate.^[127]

Ebenso können Aldehyde verschiedene funktionelle Gruppen als Reste enthalten. So sind zum Beispiel Benzaldehyd, *p*-Methoxybenzaldehyd und diverse andere aromatische Aldehyde, als auch aliphatische Aldehyde für die Kopplung geeignet. Aliphatische Aldehyde ergeben allerdings wie bei HARGADEN beschrieben in der enantioselektiven Synthese einen höheren Enantiomerenüberschuss als aromatische Aldehyde.^[128] Der vorgeschlagene Mechanismus der NHK-Reaktion ist in Abb. 84 dargestellt.^[126]

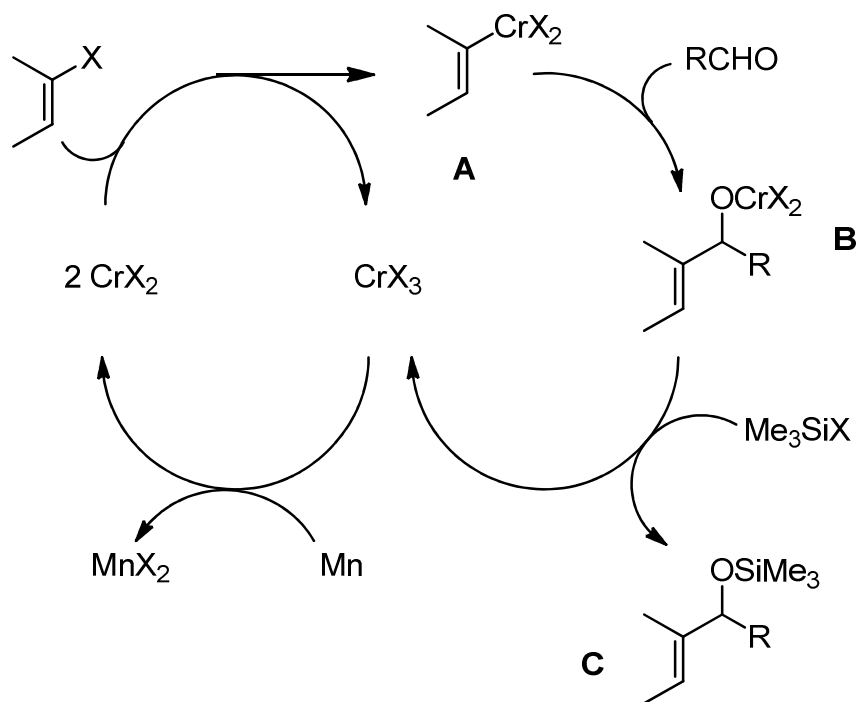


Abb. 84: Mechanismus der Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion^[126]

Im ersten Schritt reagiert Chrom(II)chlorid mit dem Alkenylhalogenid und bildet die Organochromverbindung **A**. Anschließend greift die nucleophile Organochromverbindung am Aldehyd an und bildet das Chromalkoxid **B**, welches in diesem Beispiel mit einem Chlorsilan zum Silylether **C** reagiert. Das frei werdende Chrom(III)chlorid kann nun wieder in den Reaktionszyklus eingehen und wieder zu Chrom(II)chlorid reduziert werden.

Das in diesem Reaktionszyklus nicht enthaltene, aber oben bereits erwähnte Nickel(II)chlorid spielt nach KISHI eine große Rolle in der Katalyse.^[129] Nach ihm findet hier nicht nur ein Chrom-katalysierter Zyklus statt, sondern ebenso ein Zyklus in dem eine Organonickelspezies zu finden ist. KISHI hat eine Reihe von Nickelkatalysatoren vorgestellt die eine asymmetrische Reaktion begünstigen.^[130] Außerdem wird festgestellt, dass in der Mehrzahl der Reaktionen die Verwendung von Dimethoxyethan (DME) bessere Ergebnisse erzielt als Acetonitril.

Für die enantioselektive Addition von Halogeniden an Aldehyde wurden diverse chirale Katalysatoren getestet (Abb 85) UMANI-RONCHI *et al.* verwendeten für die Reaktion von Benzaldehyd mit Crotylbromid den chiralen Salen-Liganden **196**.^[131]

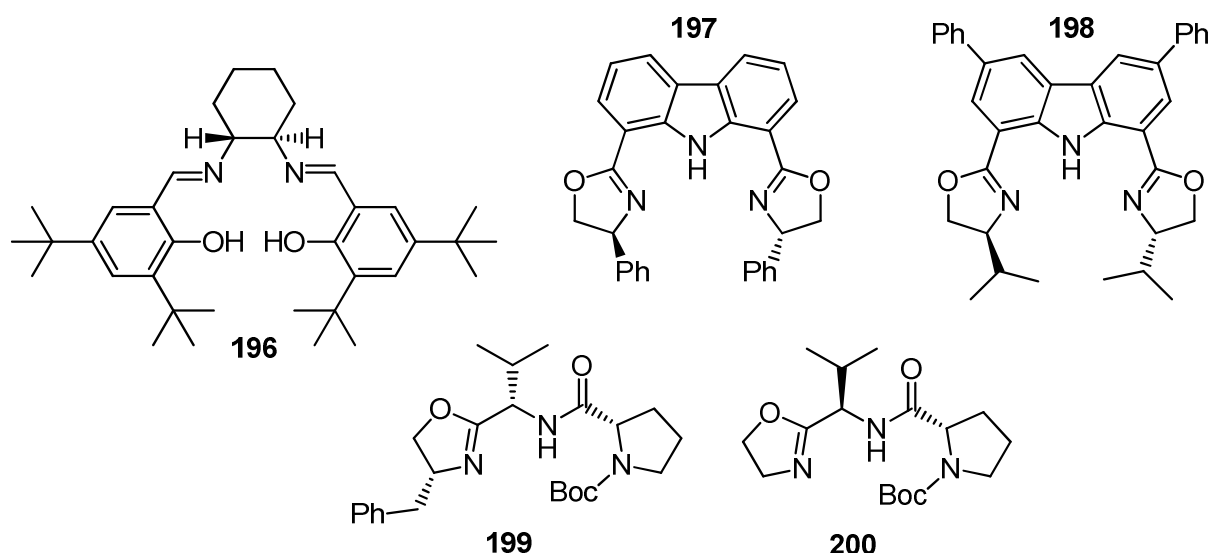


Abb. 85: chirale Liganden in der NHK-Synthese^[121,132-134]

Ebenso testeten GUIRY *et al.* den Salen-Liganden **196** im Verhältnis von 10 mol% mit verschiedenen Allylhalogeniden.^[121] Das Ergebnis war eine moderate Diastereoselektivität von *anti:syn*=67:33. Die Selektivität konnte jedoch durch die Erhöhung der Zugabe des Liganden verbessert werden und wurde mit einem Verhältnis von Ligand:Chromsalz = 2:1 auf eine Diastereoselektivität von *anti:syn* = 83:17 gebracht, mit einem Enantiomerenüberschuss von ee_{syn} =89% und ee_{anti} =36%. Bessere Ergebnisse brachten die untersuchten Oxazolin-Liganden.^[121,132] Ligand **197** erzeugte in der Reaktion von Allylhalogeniden mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden Enantioselektivitäten von 61-73%. Der um zwei Phenylgruppen erweiterte und mit zwei Isopropylgruppen am Oxazolidinring substituierte Ligand **198** ergab jedoch noch deutlich bessere Selektivitäten von bis zu 96% *ee*. Ähnliche Werte erzielten neuere Prolin-Oxazolin-Liganden nach SIGMAN.^[133,134] Hier wurde in der Reaktion von Allylbromid erneut mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden bei Zusatz von **199** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 94 % *ee* , bei Zusatz von **200** bis 93 % *ee* erreicht.

Für die Einführung der Seitenkette von **10** wurden verschiedene Varianten der NHK-Reaktion getestet, um die idealen Reaktionsbedingungen zu finden (Abb. 86). Als erstes wurde versucht 2-Brom-2-buten (**202**) an 2,6-Dimethyl-2-octenal (**201**) zu addieren. Dieses wurde mit diversen Varianten durchgeführt, so zunächst die Methode nach SUZUKI.^[122] Hier wurden Chrom(III)chlorid, Mangan, Triethylamin und Trimethylsilylchlorid als Reagenzien verwendet und THF als Lösungsmittel. Diese

Synthese führte jedoch zu keinem Umsatz. Da davon ausgegangen wurde, dass die Reduktion des Chrom(III)chlorid durch Mangan der hemmende Schritt der Synthese war, wurde die Vorschrift nach FÜRSTNER herangezogen.^[126] Hier wird direkt Chrom(II)chlorid eingesetzt und die Katalyse durch Zugabe von Nickel(II)chlorid verstärkt. Außerdem wurden Mangan, als Reduktionsmittel für das während der Reaktion entstehende Chrom(III)chlorid, und Trimethylsilylchlorid als weitere Reagenzien zugegeben und als Lösungsmittel wurde Dimethoxyethan verwendet, welches sich nach FÜRSTNER neben DMF als bestes Lösungsmittel herausgestellt hat. Für die meisten Alkenyl- und Arylhalogenide hat sich hier ein Zusatz von 15 mol% Chrom(II)chlorid versetzt mit 3 mol% Nickel(II)chlorid als die beste Variante erwiesen und wurde auch in dieser Arbeit ebenso verwendet. Des Weiteren wurde die Synthese nach GUIRY durchgeführt, in welcher Chrom(III)chlorid als 10 mol%-iger Zusatz und ohne Zugabe von Nickel(II)chlorid verwendet wird. Da von KISHI beschrieben wurde, dass der Anteil an Nickel(II)chlorid 0.1-1% nicht überschreiten darf, wurde die Variante nach GUIRY gewählt, um das Scheitern der Reaktion durch Nickel(II)chlorid auszuschließen. Als Base wurde hier *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendet, welche sich nach Angabe der Autoren im Gegensatz zu Triethylamin als bessere Base bewährt hat. Als Lösungsmittel wurde hier eine Mischung aus THF/Acetonitril im Verhältnis von 7:1 verwendet. Des Weiteren wurde der chirale Katalysator (1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-2,5-Bis-(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidenamino)-bicyclo-[2.2.1]heptan (**204**) zugesetzt, um die Reaktion enantioselektiv durchzuführen. Da auch diese Reaktionen nicht zum Erfolg führten, wurde eben genannte Vorschrift um die Zugabe von Nickel(II)chlorid ergänzt, um auch die Kombination von CrCl₃, NiCl₂ und DIPEA in THF/Acetonitril zu testen. Auch hier wurde kein Umsatz festgestellt.

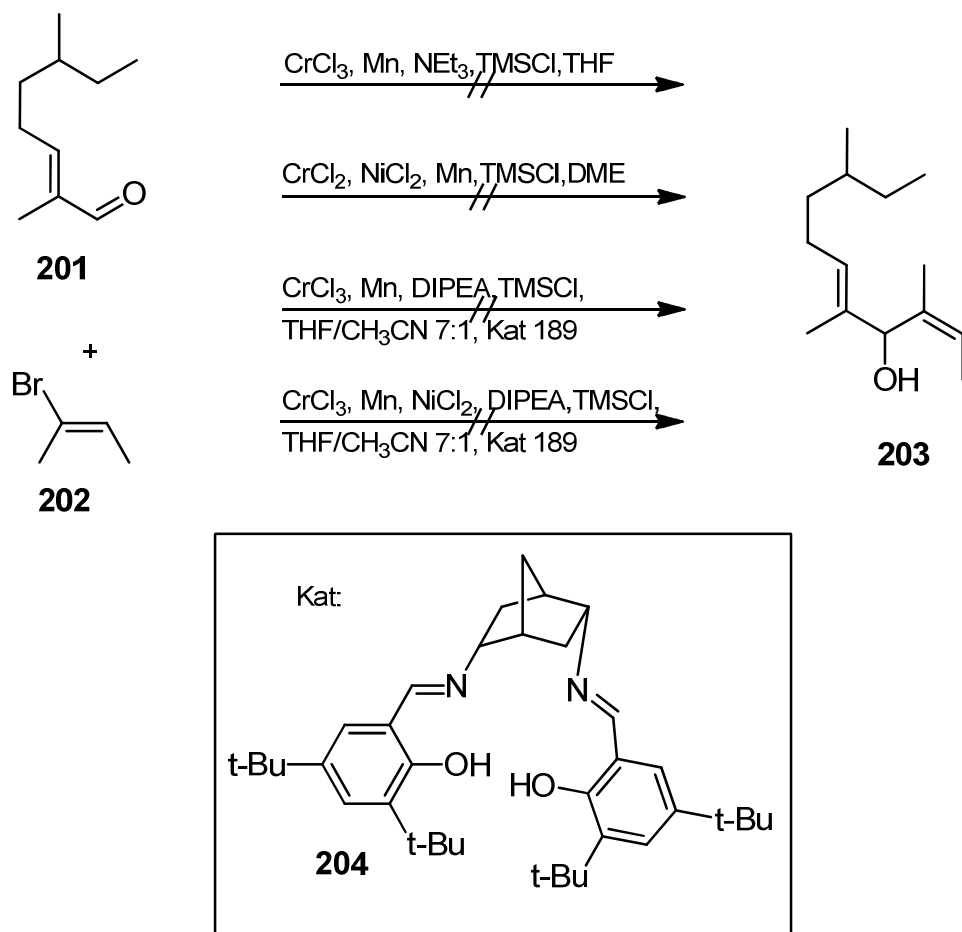


Abb. 86: NHK-Reaktion von 2-Brom-2-buten (202) mit 2,6-Dimethyl-2-octenal (201)

Um die prinzipielle Machbarkeit der Synthese zu testen wurden anschließend Modellversuche mit einfachen Aldehyden wie Heptanal (**207**) bzw. Octanal (**205**) durchgeführt (Abb. 87). Als Versuchsvorschrift wurde die oben erwähnte Variante ohne Nickel(II)chlorid nach GUIRY gewählt. Die Synthese wurde sowohl mit Octanal (**205**) als auch mit Heptanal (**207**) durchgeführt, wobei in letzterem Versuch frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid verwendet wurde. Da diese Durchführungen ebenfalls keine Ergebnisse lieferten, wurde auf die Variante nach KISHI gewechselt, da hier explizit die Addition von Vinyljodiden beschrieben wurde.^[129] Außerdem wurde als Base 2,6-Lutidin verwendet sowie anstatt Nickel(II)chlorid als Additiv Bis(cyclopentadienyl)titanium(IV) dichlorid (Cp_2TiCl_2). Ein weiterer Versuch wurde ohne den Titan-Katalysator durchgeführt, in beiden Fällen wurden nur Spuren des Produkts **208** gebildet. Anschließend wurde Cp_2TiCl_2 durch den entsprechenden Zirkonium-Katalysator Cp_2ZrCl_2 substituiert und in Acetonitril gerührt, ohne bessere Resultate zu erzielen.

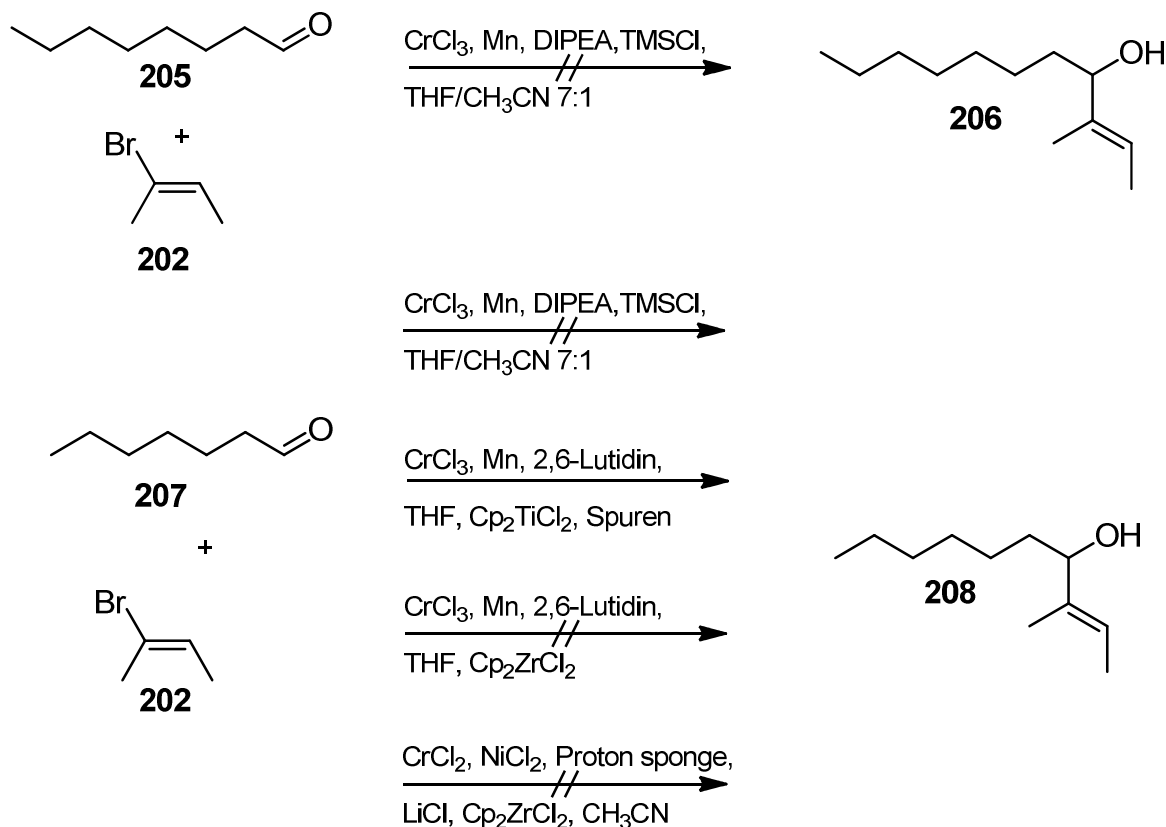


Abb. 87: NHK-Reaktionen mit Heptanal (207) und Octanal (205) und 2-Brom-2-buten (202)

Ebenfalls nach KISHI wurde die Base ausgetauscht und durch 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalen (Proton Sponge) ersetzt, Lithiumchlorid als Additiv verwendet und anstelle von Chrom(III)chlorid und Mangan bereits reduziertes Chrom(II)chlorid verwendet (Abb. 88). Letztere Variante wurde ebenfalls mit einem Allylbromid, 1-Brom-3-Methyl-2-Buten (209) durchgeführt, ebenfalls ohne Erfolg.

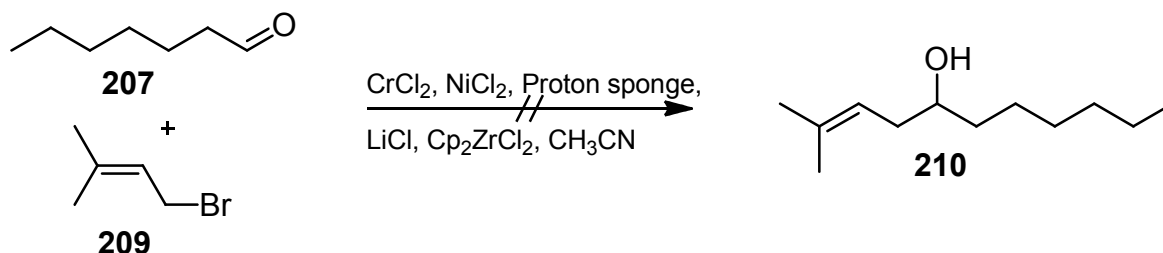


Abb. 88: NHK-Reaktion mit Allylbromid 209

In allen Versuchen konnte gaschromatographisch-massenspektrometrisch nachgewiesen werden, dass der jeweilige Aldehyd nach der Reaktion noch in großen Mengen vorlag und somit wahrscheinlich kein Angriff des Chromkomplexes

stattgefunden hat. Während der Versuche wurden die Lösungsmittel in verschiedenen Reinheitsstufen verwendet. Ebenso wurde das Mangan von unterschiedlichen Herstellern und in unterschiedlicher Körnung eingesetzt. Außerdem wurden verschiedene Sorten der Chromsalze eingesetzt, keine dieser Maßnahmen führte jedoch zu einer Verbesserung der Umsätze.

Lediglich bei der Variante nach NICOLAOU konnte eine zufriedenstellende Ausbeute erreicht werden (Abb. 89).^[125] Wie oben erwähnt verwenden NICOLAOU *et al.* hier 3 Äquivalente Chrom(II)chlorid und 0.01 Äquivalente Nickel(II)chlorid in DMF und rühren den Reaktionsansatz zunächst im Ultraschallbad. Nach Zugabe von Aldehyd **207** und Halogenid **211** wird weiter im Ultraschallbad gerührt. So ergab die Reaktion von Hexyliodid (**211**) und Heptanal (**207**), die im Rahmen dieser Arbeit nach dieser Vorschrift durchgeführt wurde eine Ausbeute von 64 % nach Isolierung des Produkts.

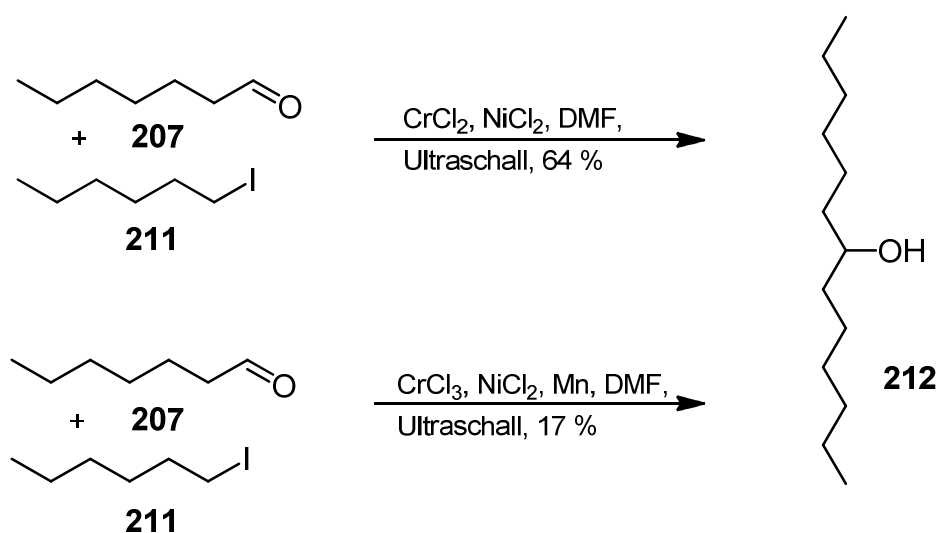


Abb. 89: NHK-Reaktion nach Nicolaou im Ultraschallbad

Diese Variante wurde ebenfalls mit 0.01 Äquivalenten Chrom(III)chlorid und 3 Äquivalenten Mangan getestet und ergab eine Ausbeute von 17 % (Abb. 89).

Im Falle der Addition von 3-Iod-1-buten (**49**) an **207** kam diese Methode jedoch zu keiner guten Ausbeute (Abb. 90). Es konnten gaschromatographisch-massenspektrometrisch lediglich 4 % des Produktes identifiziert werden.

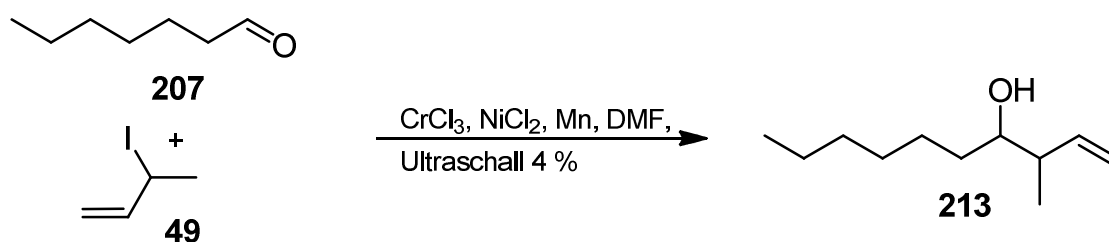


Abb. 90: NHK-Reaktion mit Allyliodid nach der Nicolaou-Variante^[125]

Das Scheitern der Reaktion ist so zu begründen, dass kurzkettige Iodide meist sehr lichtempfindlich sind und das Iodid somit vermutlich bereits zerfallen war, bevor es die Reaktion antreten konnte.

Dieselbe Begründung gilt für die Addition der Vinyl-Verbindungen 2-Iod-2-buten (**216**) und 3-Iod-2-buten-1-ol (**214**), welche ebenfalls an **207** addiert werden sollten (Abb. 91).

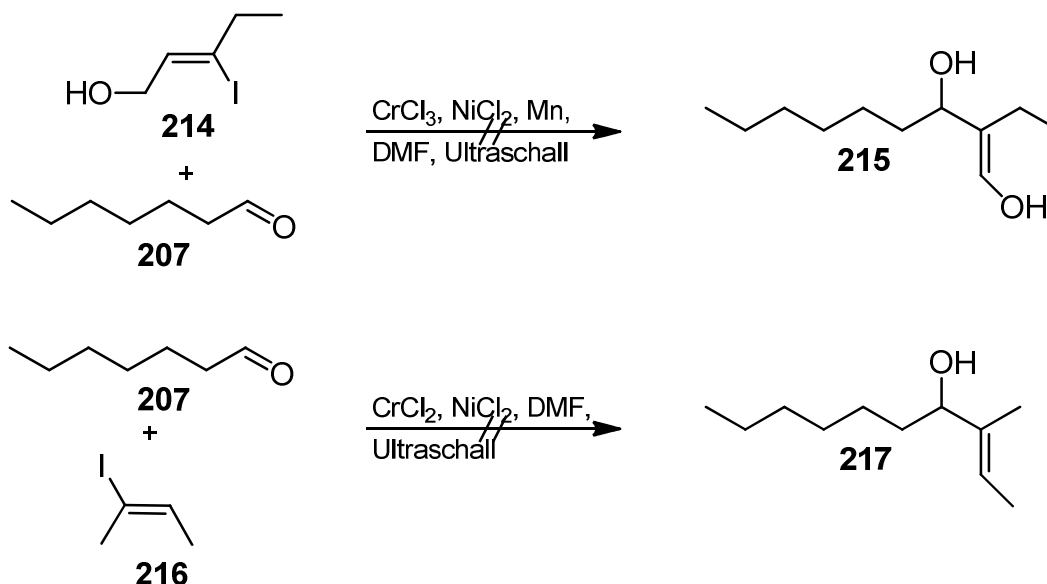


Abb. 91: Versuchsreaktionen mit Vinyljodiden nach der Nicolaou-Variante^[125]

4.4 Synthese von Verbindung 218

4.4.1 Synthese von Verbindung 220 zur Verwendung als Seitenkette

Wie in Kapitel 2 bereits geschrieben, konnte in Aktivitätstests ausgeschlossen werden, dass die Carboxylfunktion an der Seitenkette für die Aktivität von **10** verantwortlich ist. Für weitere Experimente sollte nun Verbindung **218** dargestellt werden, welche ein

Carolactonderivat darstellt. Das Makrolid enthält Fragment 1 (**13**), beschränkt sich aber lediglich auf die wichtigsten funktionellen Gruppen der Verbindung.

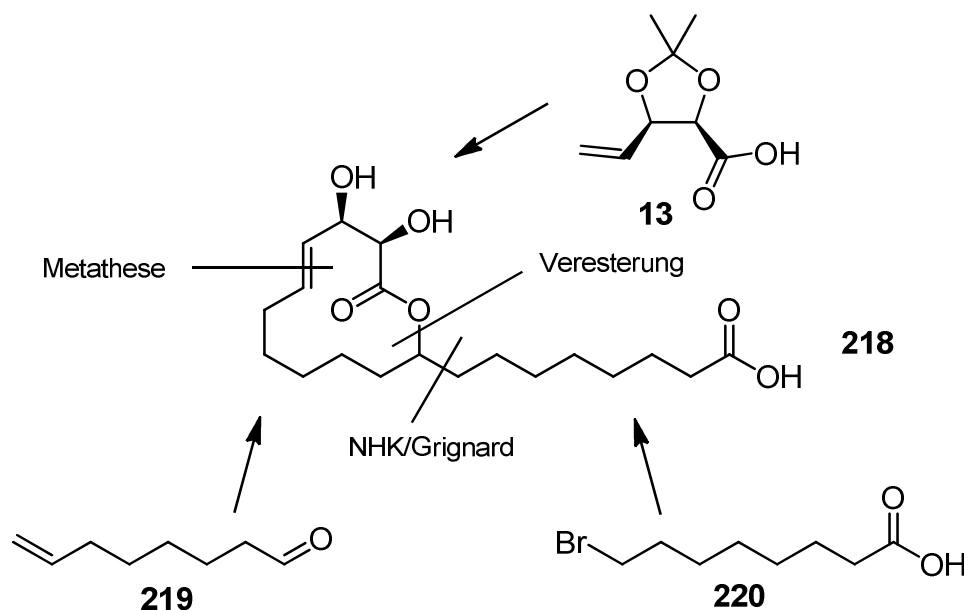


Abb. 92: Syntheseübersicht zu Verbindung **218**

Um **218** zu synthetisieren musste sowohl eine Verbindung für die Seitenkette als auch für Fragment 2 (**14**) hergestellt werden. Anschließend sollten beide Teile auf verschiedenen Wegen verbunden werden und daraufhin mit Fragment 1 (**13**) erst verestert und dann per Ringschlussmetathese zyklisiert werden.

Für Verbindung **222** wird von 8-Bromooctansäure (**220**) ausgegangen. Die Verbindung wird erst mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und anschließend die Hydroxyfunktion mit einer Schutzgruppe versehen. Hier wurde die Eignung von vier verschiedenen Schutzgruppen untersucht. Als erstes wurde die Triethylsilylgruppe (TES) verwendet (Abb. 93). Die TES-Schutzgruppe ist für eine leichte Einführung und ebenso für eine leichte Abspaltung bekannt, dabei aber 10-100 mal stabiler als beispielsweise die Trimethylsilylschutzgruppe.^[135] Im Vergleich zur *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBS) lässt sie sich jedoch deutlich einfacher abspalten.^[136]

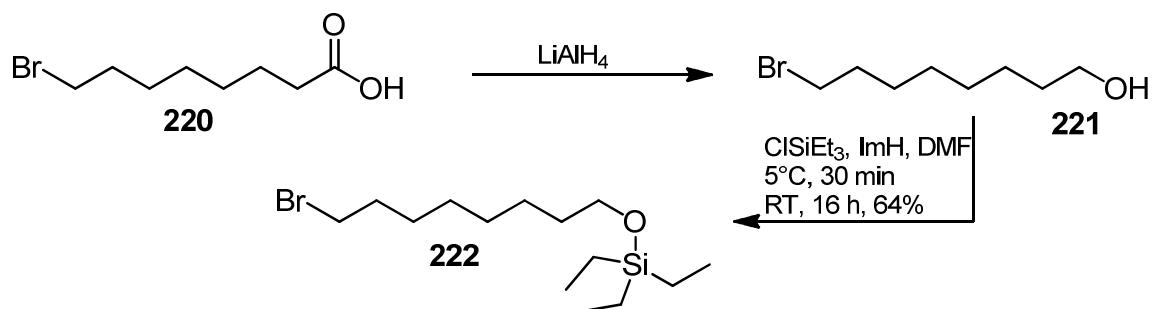


Abb. 93: Synthese von Verbindung 222, Reduktion von 220 zu 221, Einführung der TES-Schutzgruppe in 8-Bromooctanol (221).

Darüber hinaus kann die TES-Schutzgruppe in vielen Fällen abgespalten werden, ohne sensible Teile des Moleküls zu zerstören. So konnten im Fall der Synthese von N1999-A2 nach KOBAYASHI keine TBS-Schutzgruppen verwendet werden, da bei Abspaltung das Molekül beschädigt wurde, während die TES-Schutzgruppen problemlos abgespalten werden konnten.^[137]

Zur Herstellung wird standardgemäß Triethylsilylchlorid in DMF und in Gegenwart von Imidazol verwendet,^[138] für β -Hydroxy-Ketone, -Aldehyde und -Ester wird jedoch das Triethylsilyltriflat in Gegenwart von 2,6-Lutidin verwendet.^[139] Auch für spätere Synthesen von Halogenalkoholen wurde in dieser Arbeit das Triflat verwendet, da als nicht unerhebliche Nebenprodukte (64%) die entsprechenden Chloroalkohole auftraten. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, denn Trimethylsilylchlorid (TMS) wird als Standardreagenz für die Finkelsteinreaktion von Bromoalkanen zu Chloralkanen verwendet. Dabei reagiert das TMSCl deutlich schneller und in besserer Umsetzung zum Chloralkan, als dass die Hydroxyfunktion geschützt wird. Die Reaktion mit TBSCl läuft quantitativ bei 60°C und 24 h Reaktionszeit ab.^[140]

Als weitere Schutzgruppe wurde die *tert*-Butyldimethylsilylschutzgruppe verwendet (Abb. 94). Im Gegensatz zur TES-Schutzgruppe ist sie deutlich stabiler in Gegenwart von Silicagel,^[141] aprotischen Basen und Grignardreagenzien,^[142] wird jedoch bereits durch schwache Säuren hydrolysiert. Zudem ist die TBS-Gruppe im NMR leicht zu identifizieren und ist durch Reaktion von *tert*-Butyllithium mit Dichlormethylsilan leicht herzustellen.^[135]

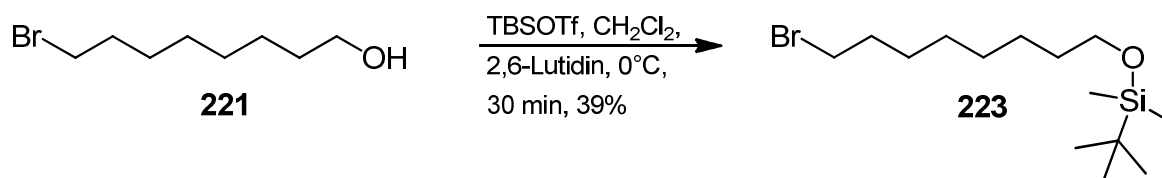


Abb. 94: Synthese von Verbindung **223** ausgehend von 8-Bromooctanol (**221**)

Die Reaktion wurde aus oben genanntem Grund mit TBS-Triflat in Gegenwart von 2,6-Lutidin in Dichlormethan mit einer Ausbeute von 39% durchgeführt.

Als weitere verwendete Schutzgruppe wurde der *para*-Methoxybenzylether (PMB) ausgewählt (Abb. 95). Die PMB-Schutzgruppe zeichnet sich dadurch aus, dass sie unter speziellen Bedingungen abgespalten werden kann. Das Standardverfahren dafür ist die Reaktion mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ), welches andere Schutzgruppen wie z.B. Silylether oder Isopropylidenacetale nicht angreift. Es ist sogar möglich, PMB-Ether in Gegenwart von Benzyletherschutzgruppen abzuspalten, da PMB-Gruppen deutlich schneller mit DDQ reagieren als Benzylether.^[143]

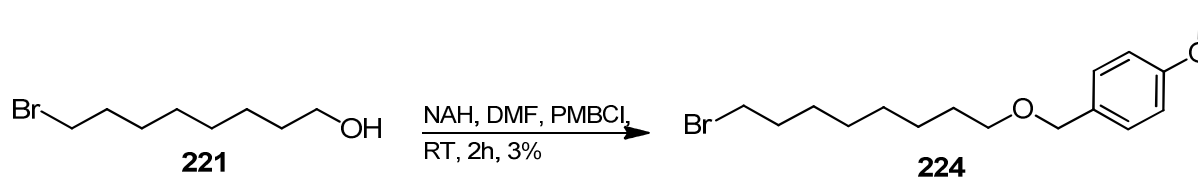


Abb. 95: PMB-Schätzung von 8-Bromooctanol (**221**)

Aufgrund dieser Eigenschaft wurde der PMB-Ether bevorzugt ausgewählt. In späteren Stufen der Synthese zu Verbindung **218** ist die selektive Abspaltung an der Seitenkette nötig, um dort selektiv zu oxidieren, ohne die Schutzgruppe an Fragment 1 (**13**) zu entfernen.

Die Synthese des PMB-geschützten Alkohols **224** erwies sich jedoch als unbefriedigend.^[58] Lediglich 3.3% des gewünschten Produktes konnten erhalten werden. Nach massenspektrometrischen Untersuchungen wurden lediglich große Mengen des Eduktes festgestellt. Eine weitere, milde Methode nach BUNCH mit PMB-trichloracetimidat und Lanthan(III)triflat wurde in Erwägung gezogen, dann aber aufgrund des Erfolges der vierten Methode mit THP nicht weiter verfolgt.^[144]

Als weitere Schutzgruppe von 8-Bromooctanol (**221**) wurde die Tetrahydropyranylgruppe (THP) verwendet (Abb. 96). Nach MEIER sollte es ebenfalls möglich sein, diese Schutzgruppe an der Seitenkette selektiv abzuspalten ohne das

Isopropylidenacetal zu entfernen.^[145] THP-Ether sind relativ stabil in Abwesenheit von Säuren und können leicht mit denselbigen wieder abgespalten werden. Hinzu kommt, dass das benötigte Dihydropyran wenig Kosten verursacht und die Herstellung wenig aufwendig ist.^[146] Des Weiteren muss in diesem speziellen Fall kein Chlorid verwendet werden um die Schutzgruppe einzuführen, was die Substitution des Broms durch Chlor ausschließt.

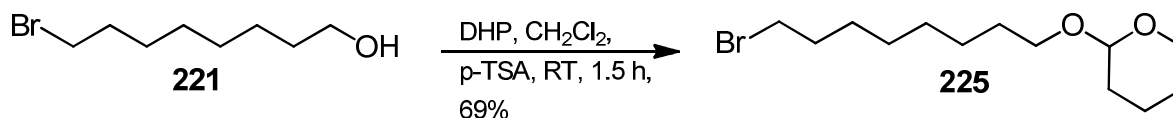


Abb. 96: Einführung der Tetrahydropyranylgruppe an 8-Bromooctanol (**221**)

Die Herstellung erfolgt durch Reaktion von **221** mit Dihydropyran (DHP) in Dichlormethan in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure und ergibt 69% des gewünschten Produktes. Das Produkt konnte im Gegensatz zu den Silylethern problemlos über Silicagel gereinigt werden.

4.4.2 Synthese von Verbindung **219** zur Verwendung als Fragment 2 (**14**)

Die Herstellung der Verbindung **218** beinhaltete die Synthese von 7-Octenal (**219**) (Abb. 97). Zur Darstellung wurde 7-Octensäure (**226**) mit Lithiumaluminiumhydrid zu 7-Octenol (**227**) reduziert.^[106] Anschließend wurde Alkohol **227** mit Pyridiniumdichromat (PDC) zum korrespondierenden Aldehyd **219** umgesetzt.^[26]

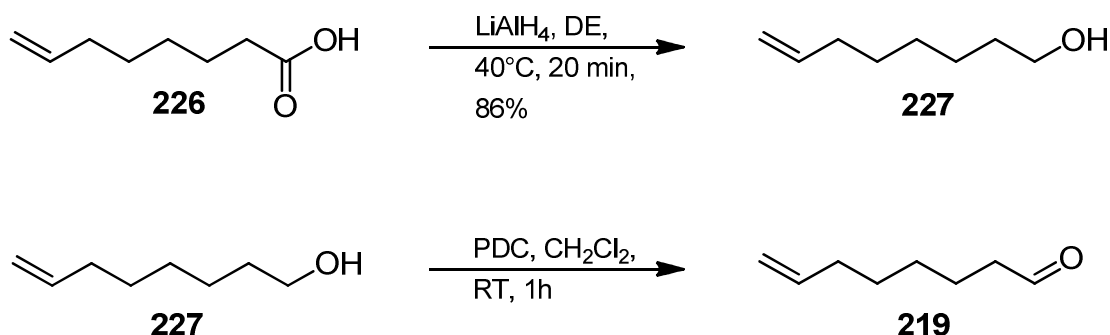


Abb. 97: Synthese Verbindung **219** durch Reduktion von 7-Octensäure (**226**) und anschließender Oxidation von Alkohol **227**.

Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid verlief nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit 86% Ausbeute zufriedenstellend. Die Oxidation des Alkohols **227** mit PDC verlief mit variierenden Ausbeuten von 34-76%. Es wurden einige Mengen an Substanz durch die Aufarbeitung und Aufreinigung verloren, da der Aldehyd **219** leicht flüchtig war.

4.4.3 Kopplung der Analoga von Fragment 1 und Fragment 2.

Anschließend an die Herstellung der Verbindungen **225** und **219** sollten diese aneinander addiert werden. Die Addition von Bromid **225** an den Aldehyd **219** wurde auf verschiedene Arten versucht. Da die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion eine sehr große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweist, hatte die NICOLAOU-Variante dieser Reaktion Priorität.^[125] Die Reaktion wurde vorerst zu Testzwecken erfolgreich mit Heptanal (**207**) und Hexyliodid (**211**) durchgeführt. Die nachfolgenden Versuche mit den geschützten Bromoctanolen ergaben jedoch sehr komplexe Produktgemische. Die Reaktion des TES-geschützten Alkohols **222** mit dem Aldehyd **219** ergab nur 3% Produkt. Des Weiteren wurde Iodid **229** hergestellt. Dazu wurde zunächst 8-Bromoctanol (**221**) mit Natriumiodid in Aceton versetzt um das entsprechende Iodid **228** zu erhalten. Dieses wurde anschließend mit Chlortriethylsilan in die geschützte Verbindung **229** überführt (Abb. 98). Hier entstand jedoch durch eine Substitution von Brom durch Chlor, welches durch die Reaktion mit Chlortriethylsilan frei wurde, ebenfalls Chlorid **230**. Es wurde erneut mit Natriumiodid umgesetzt, um Iodid **229** herzustellen. In späteren Versuchen wurde ausschließlich Triethylsilyltriflat eingesetzt, um die auftretende Finkelsteinreaktion mit Chlor zu verhindern.

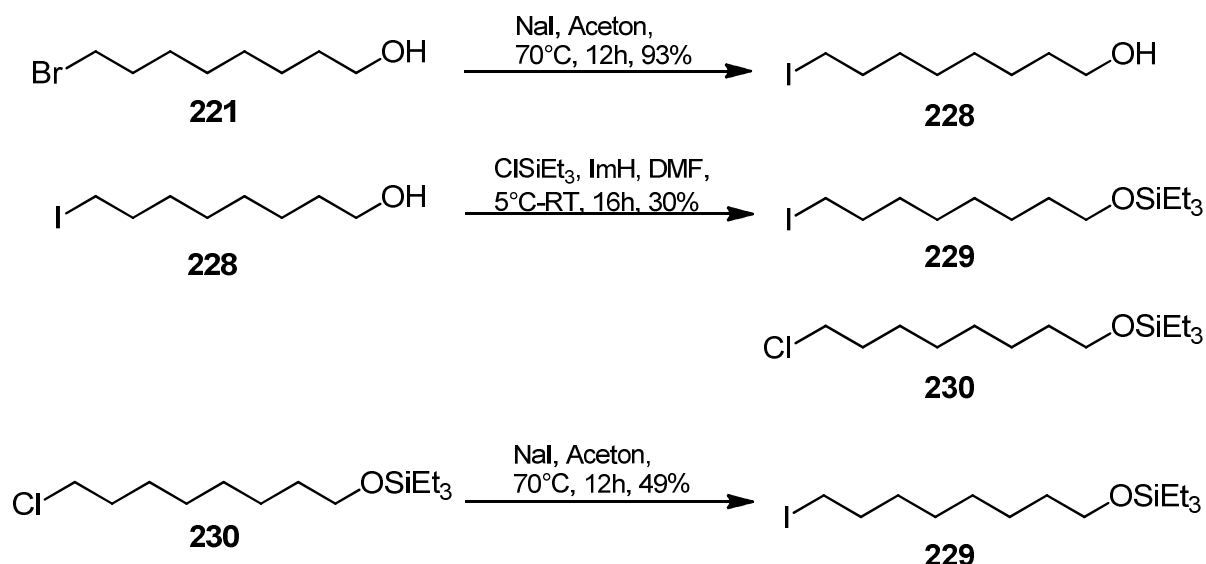


Abb. 98: Herstellung des Iodids 229

Iodid **229** wurde nun in der Reaktion mit 7-Octenal (**219**) eingesetzt, setzte sich aber ebenfalls nicht um. Ebenso verhielt es sich mit der Reaktion der Substanzen **229** und **219** durch Grignardreagenzien. Einzig der THP-geschützte Alkohol **225** konnte mittels Grignardreaktion zum gewünschten Alkohol **231** umgesetzt werden (Abb. 99). Es konnte eine Verbesserung der Ausbeute durch Einsatz von Tetrahydrofuran anstelle von Diethylether als Lösungsmittel beobachtet werden.

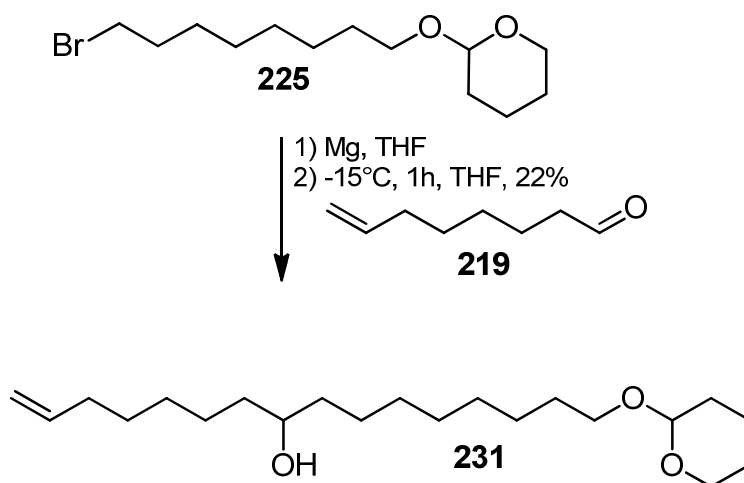


Abb. 99: Grignardreaktion von Verbindung 225 und Verbindung 219.

Das Massenspektrum des MSTFA-Derivates von Verbindung **231** ist in Abb. 100 zu sehen. Man kann hier den M-15 ($m/z=397$) sehen, sowie die beiden Abspaltungen in α -

Position zur geschützten Hydroxyfunktion in 8-Position. Die intensivsten Abspaltungen sind die Fragmente der Trimethylsilylgruppe ($m/z=73$) und der THP-Gruppe ($m/z=85$).

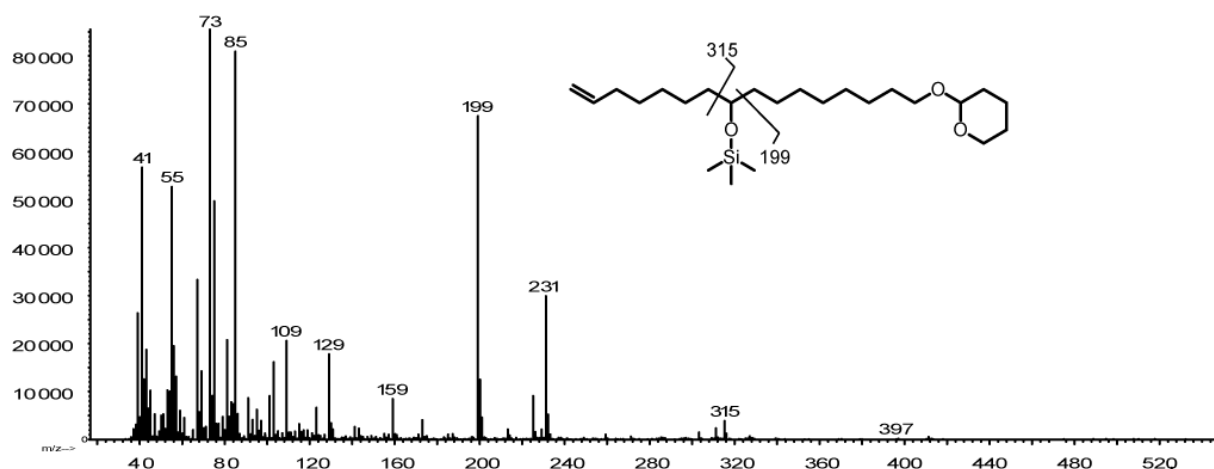


Abb. 100: EI-Massenspektrum vom MSTFA-Derivat der Verbindung 231

4.4.4 Synthese von Verbindung 234

Im nächsten Schritt sollte die 8-Hydroxygruppe von Alkohol **231** mit der Carboxylfunktion von Verbindung **13** verestert werden. Hier wurden erneut verschiedenen Synthesewege miteinander verglichen (Abb. 101).

Zunächst wurde die Standardveresterungsmethode nach PATEL mittels *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid (EDC) in Gegenwart von Dimethylaminopyridin (DMAP) untersucht.^[147] Es konnte aber kein Umsatz festgestellt werden.

Als weitere Methode wurde die EINHORN-Variante der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion herangezogen. Hier wird Säure **13** mit Thionylchlorid aktiviert und entsprechend zum Säurechlorid umgewandelt. Die anschließende Reaktion mit Alkohol **231** erfolgt in Pyridin. Die Reaktion wurde einmal nach HÄBERLEIN^[148] mit 1.5 Eq Thionylchlorid durchgeführt und anschließend nach KITAZUME^[149] mit 34 Eq Thionylchlorid. Beide Varianten führten zu keinem Umsatz. Des Weiteren wurde eine mildere Variante untersucht, welche die Veresterung mit Oxalylchlorid nach FRANKLIN verfolgt.^[150] Hier wird das Säurechlorid mit Oxalylchlorid gebildet und anschließend in Dichlormethan bei 0°C mit Alkohol **231** in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt. Mit dieser Methode wurden nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung 6% Produkt **232** erhalten. Nach der Überlegung, dass das bei der Reaktion entstehende Wasser bzw.

HCl die Dioxolangruppe Säure **13** bzw. des entstehenden Esthers abspalten könnte, wurde der Reaktion zusätzlich Natriumhydrogencarbonat und Molsieb zugefügt. Dies konnte die Ausbeute auf 40% erhöhen.

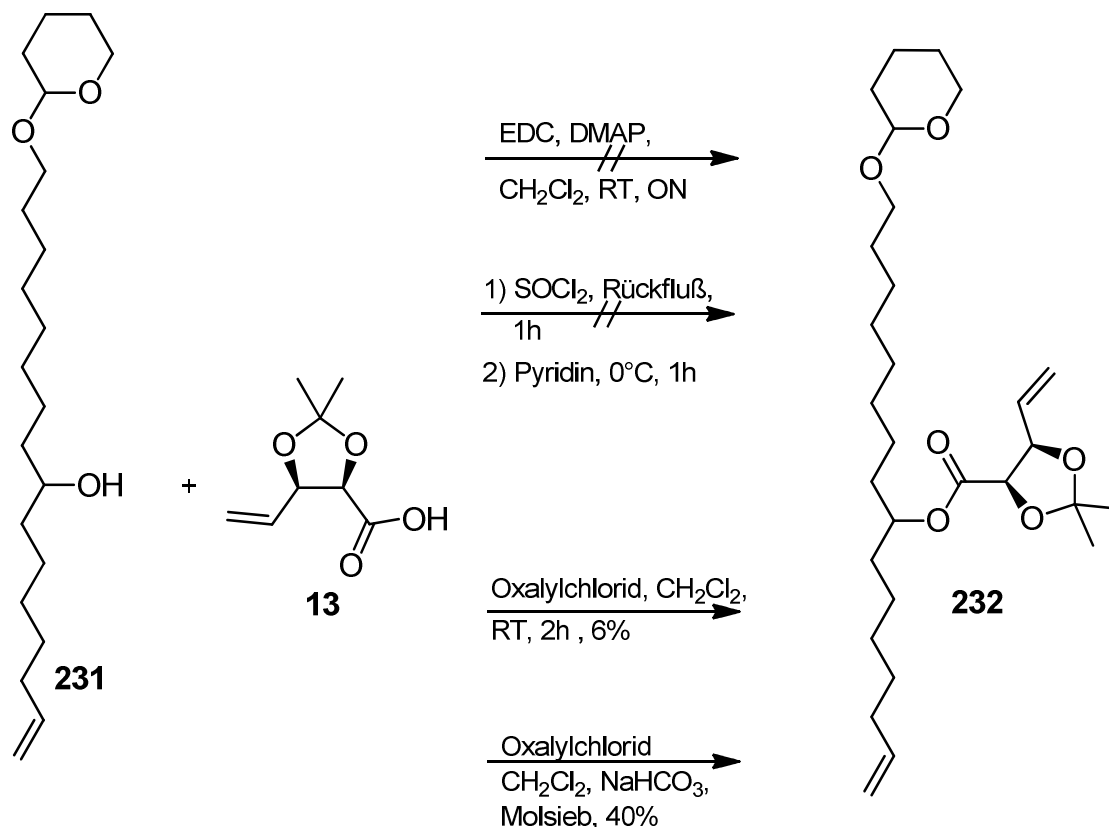


Abb. 101: Veresterung zu Verbindung **232**

Die beiden terminalen Doppelbindungen des entstandenen Esters **232** wurden anschließend mittels Ringschlussmetathese zu einem zwölfgliedrigen Ring zusammengeführt (Abb. 102). Dafür wurden die Bedingungen von ROST *et al.* herangezogen.^[151] Hier wird als Katalysator Dichloro[1,3-Bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinylden]-(benzyliden)-(tricyclohexylphosphin)-ruthenium(II) (**233**) in Gegenwart von Hexafluorbenzol eingesetzt. Über den Einfluss von Hexafluorbenzol ist noch nichts Eindeutiges bekannt, man vermutet jedoch, dass π - π -Wechselwirkungen zwischen dem π -Systems des Hexafluorbenzols und der *N*-Arylgruppe des Katalysators die Aktivität des Katalysators erhöhen.

Die Reaktion wird bei 80°C in Toluol durchgeführt und es werden nach dreimaliger säulenchromatographischer Trennung insgesamt 76% Ausbeute erhalten, wovon 27%

auf Diastereomer 1 entfallen und 38 % auf Diastereomer 2. Außerdem wurden 3 mg (11%) Mischfraktion erhalten.

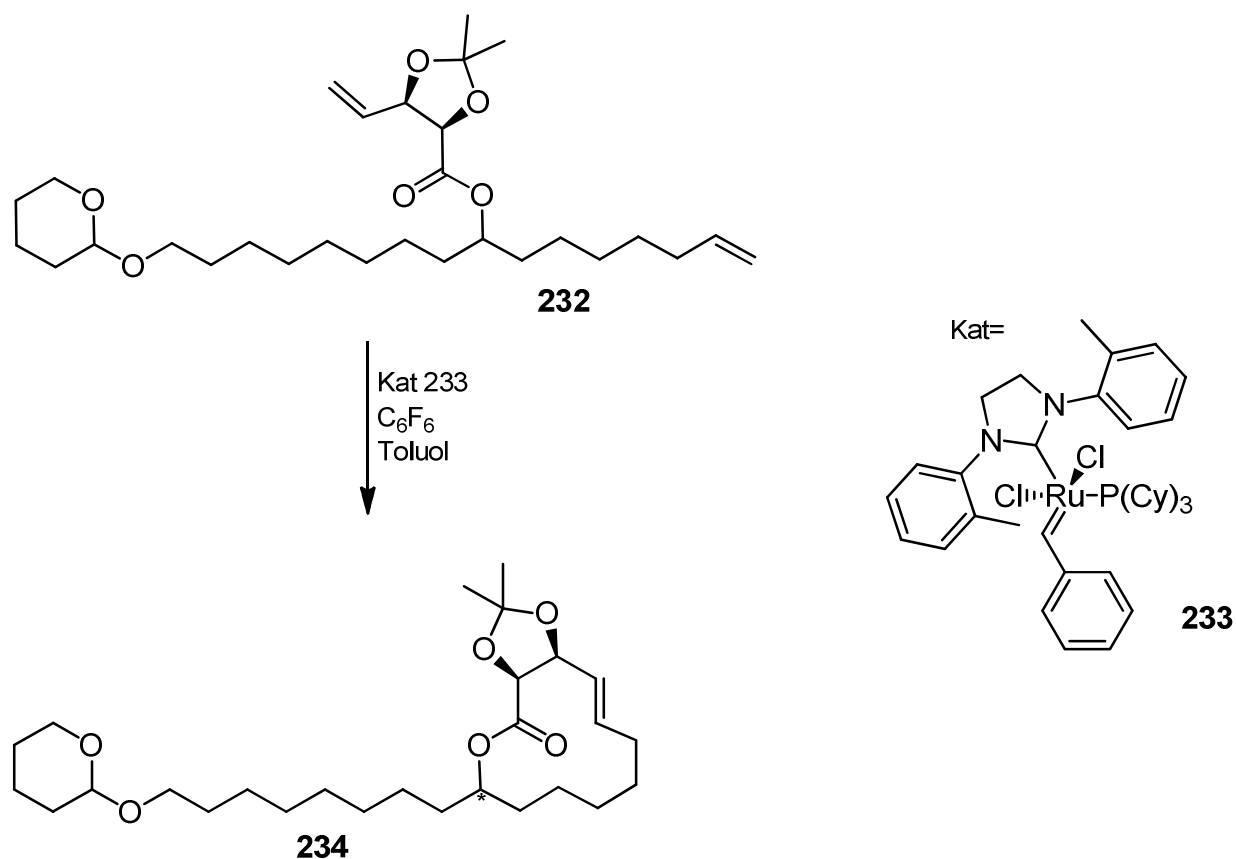


Abb. 102: Ringschlussmetathese zu Verbindung 234

Anschließend wurde versucht, die Konfiguration der Diastereomere mittels NMR zu bestimmen. Es wurden HMBC, HSQC, COSY, NOESY und NOE-Experimente durchgeführt in denen die Protonen zugeordnet werden konnten (Abb. 103).

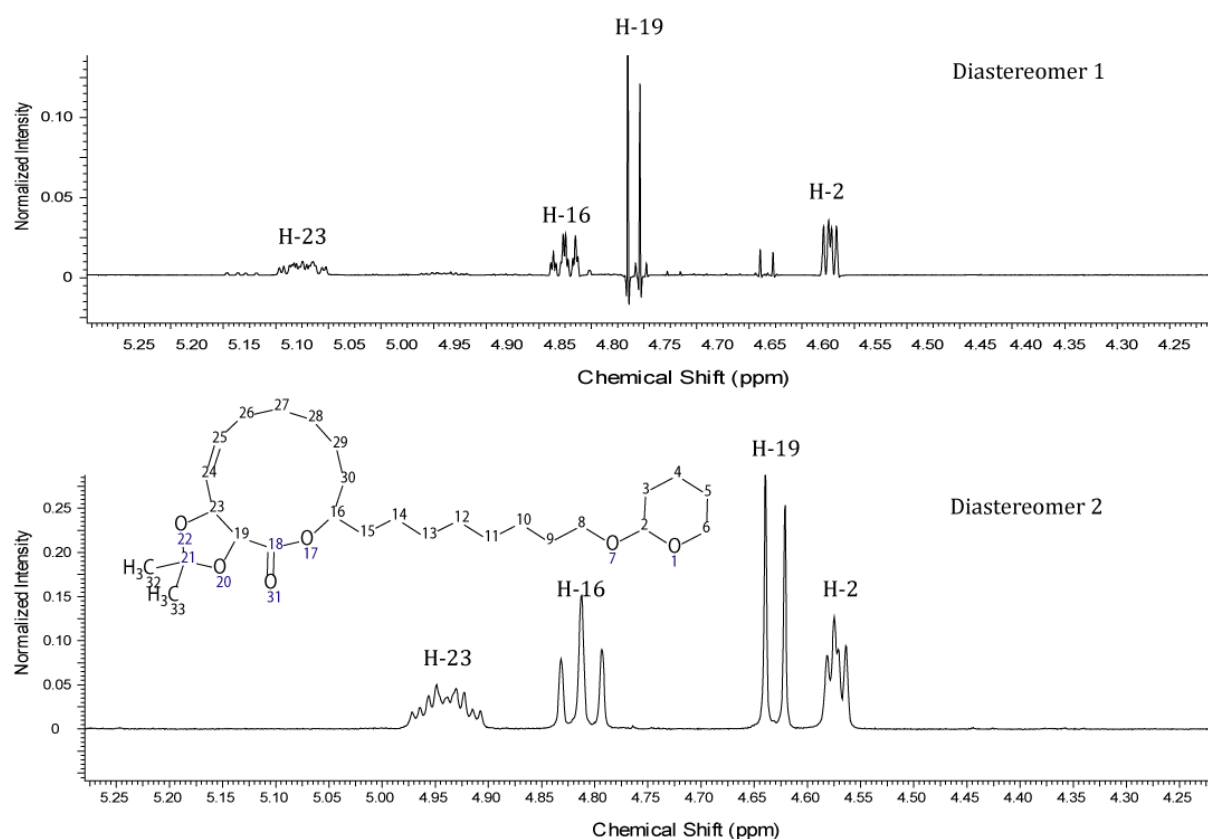


Abb. 103: ^1H -NMR-Spektrum relevanter Protonen von Diastereomeren der Ringschlussmetathese

Anschließend wurden speziell die Protonen H-16, H-19 und H-23 für weiterführende Experimente bestimmt (Abb. 105). Da die räumliche Lage durch die bekannte Konfiguration von C-19 und C-23 sicher war, wurden NOESY-Experimente (Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy) durchgeführt, um zu sehen, ob eine Kopplung von C-16 mit C-19 und C-23 entweder in Diastereomer 1 oder in Diastereomer 2 zu sehen ist. Dass es sich bei den beiden Verbindungen um *E/Z* Isomere handelt wurde ausgeschlossen, da in beiden Diastereomeren die Kopplungskonstante zwischen H-25 und H-24 15.4 Hz bzw. 15.3 Hz beträgt, die Kopplungskonstanten von *E* und *Z* sich aber im Bereich von 7-8 Hz unterscheiden müssten, wobei $J(E)$ deutlich größer als $J(Z)$ sein müsste. Die Kopplungskonstante weist außerdem darauf hin, dass es sich hier um das *E*-Isomer handelt. Typischerweise findet man für (*E*)-Doppelbindungen Kopplungskonstanten zwischen 12-20 Hz, für (*Z*)-Doppelbindungen 4-12 Hz.^[152]

Bei NOESY-Messungen wird nicht die Kopplung über die Bindungen gemessen, sondern durch den freien Raum. Somit wurde prognostiziert, dass H-16 wenn es auf der gleichen Seite wie H-19 bzw. H-23 liegt, eine Kopplung zeigt. Diese Vermutung konnte allerdings nicht bestätigt werden. Wie in Abb. 104 zu sehen ist wurde weder bei Diastereomer 1

noch bei Diastereomer 2 eine eindeutige Kopplung festgestellt. Die Kopplungen von Proton 16 zu den Protonen 19 und 23 hätten im rot markierten Bereich liegen müssen. Da hier aber keine Kopplung zu sehen war, wurden weitere NMR-Experimente durchgeführt.

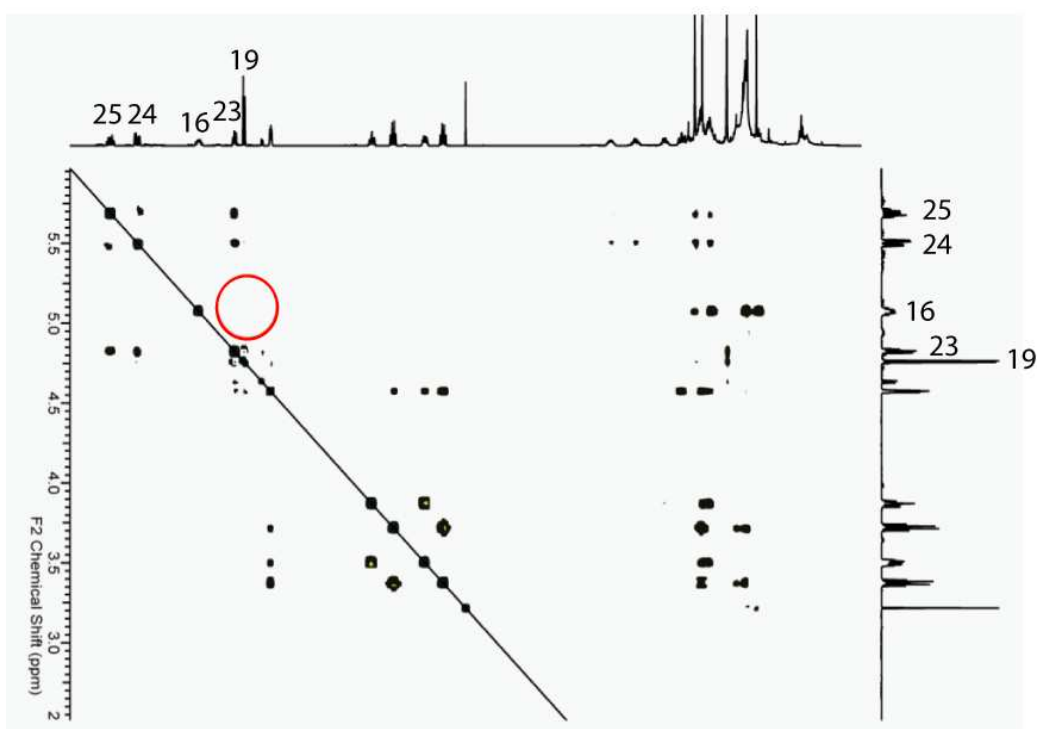
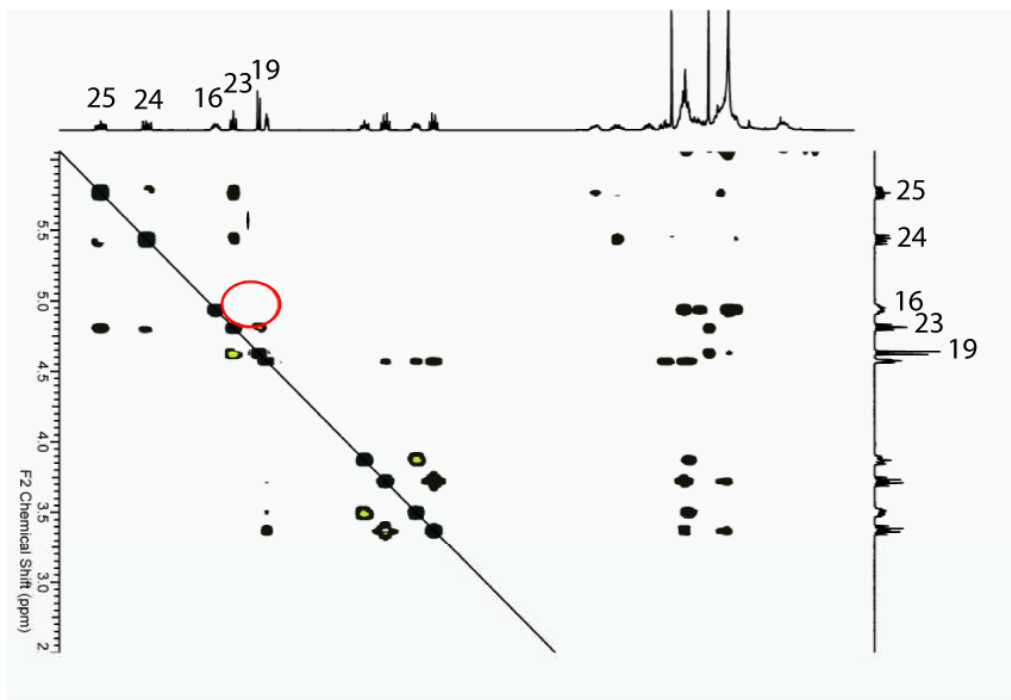
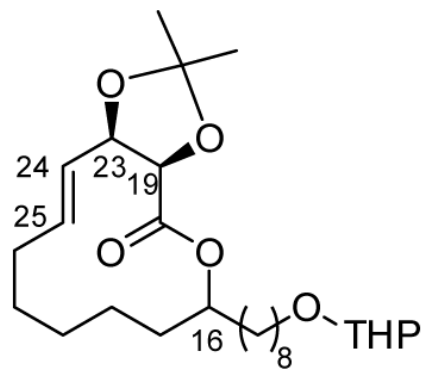


Abb. 104: Nöesy-Spektren der Diastereomere von Verbindung 215

Um eine Kopplung zwischen eben genannten Protonen zu erwirken wurde in einem NOE-Experiment gezielt auf Proton 16 eingestrahlt (Abb. 105). Die Messungen unterscheiden sich nur minimal, eine Verstärkung des gewünschten Signals konnte bei beiden Diastereomeren nicht beobachtet werden. Wahrscheinlich ist, dass die beiden Protonen weiter als 3 Å voneinander entfernt liegen, und somit der maximale Abstand für räumliche Kreuzkopplungen überschritten ist. Damit war eine Deutung der relativen Konfiguration an C-16 nicht möglich.

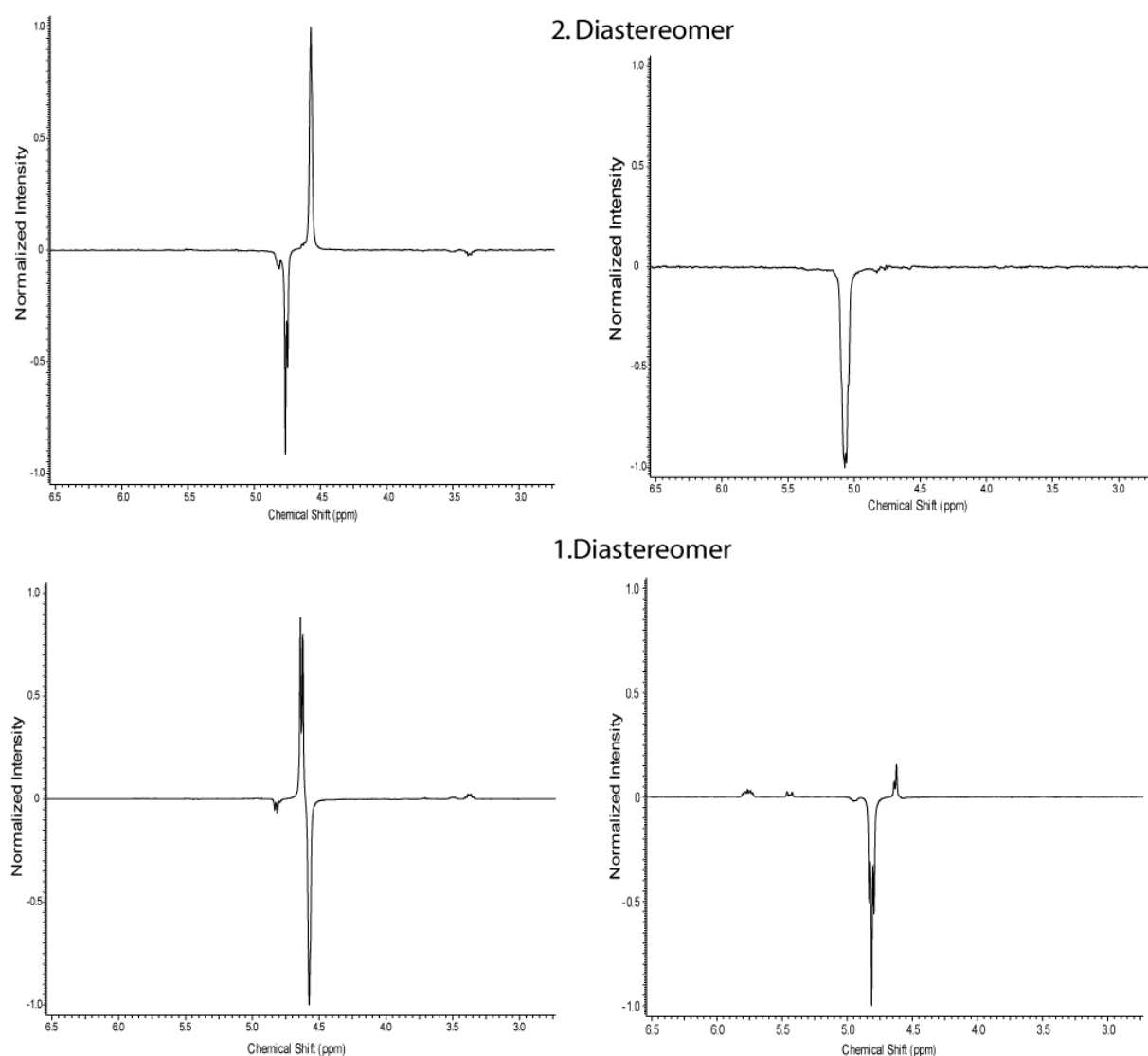


Abb. 105: NOE-Spektren mit Einstrahlung auf Proton H-16 von den Diastereomeren von Verbindung 234

Nach der Ringschlussmetathese sollte selektiv die THP-Schutzgruppe von Verbindung **234** entfernt werden, um den entstehenden Alkohol **235** selektiv zu oxidieren, ohne die

beiden Hydroxyfunktionen an C-19 und C-23 mit Oxidationsreagenz zu behandeln (Abb. 106).

Da sowohl die THP-Gruppe unter mild sauren Bedingungen abspaltet, als auch die Isopropylidengruppe bevorzugt in Gegenwart von PPTS,^[153] TFA^[85] oder PTSA^[154] hydrolysiert wird, musste eine Methode gewählt werden, die selektiv die THP-Schutzgruppe, nicht aber das Isopropylidenacetal entfernt. Diese Methode wurde in der Vorschrift nach FADEL und SALAÜN gefunden.^[155] Hier wird anstelle von Standardsäuren, auf Silicagel adsorbiertes Eisen(III)chlorid verwendet. Diese Methode führte allerdings nicht zu einer Abspaltung des THP-Ethers.

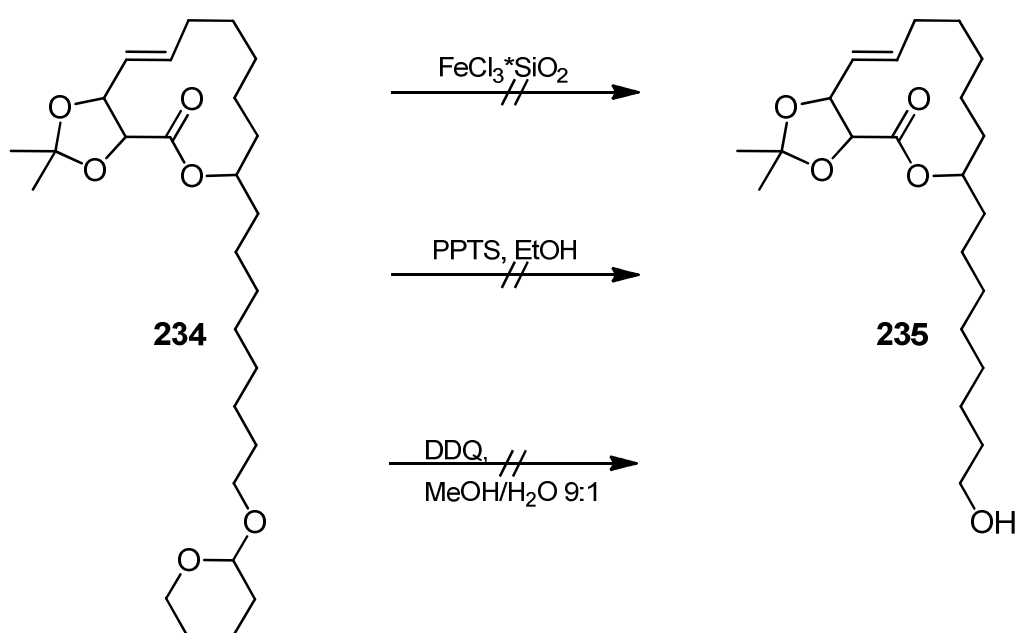


Abb. 106: Versuche zur Synthese von Verbindungen 235

Anschließend wurde PPTS verwendet, welches als sehr mildes Reagenz zur Abspaltung gilt, da es deutlich weniger sauer ist, als die entsprechende *p*-Toluolsulfonsäure.^[153] Es wurde erwartet, dass sowohl die THP-Schutzgruppe als auch das Isopropylidenacetal abgespalten werden. Wider Erwarten konnte aber mit dieser Methode keine der beiden Schutzgruppen entfernt werden.

Als dritte Methode wurde die Vorschrift nach TANEMURA herangezogen.^[156] Hier wird die Abspaltung von Acetalen, Silylethern und THP-Ethern mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) beschrieben. Die Entschützung von THP-Gruppen nach TANEMURA erfolgt in verschiedenen Lösungsmittelgemischen, z.B. Acetonitril/H₂O, Methanol/H₂O und THF/H₂O (jeweils 9:1). Für diese Reaktion wurde Methanol/H₂O verwendet, da hiermit

laut Literatur die besten Ausbeuten erzielt wurden. Für die Isopropylidenacetalgruppe wurde erwartet, dass sie nicht entfernt wird, da nach FERNÁNDEZ disubstituierte Acetale weniger bevorzugt entschützt werden als monosubstituierte und die THP-Gruppe sterisch ungehinderter und damit leichter zugänglich ist.^[157] Aber auch mit dieser Variante konnten beide Schutzgruppen nicht entfernt werden.

Da die Abspaltung der THP-Schutzgruppe von Verbindung **234** nicht erfolgreich war, wurde die Synthese erneut durchgeführt, diesmal jedoch mit 8-Bromooctyloxy-*tert*butyldimethylsilan (**223**). Diese Synthese sollte den Schritt der Abspaltung der Schutzgruppe an der Seitenkette erleichtern, da die TBS-Schutzgruppe selektiv mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten werden kann.

Hierfür wurde zunächst Bromid **223** hergestellt (

Abb. 107). Dies erfolgte mit TBS-Triflat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan nach Nicolaou.^[69] Anschließend wurde aus dieser Verbindung das Grignardreagenz hergestellt, welches dann an **219** addiert wurde.^[84] Der entstandene Alkohol wurde analog zur Synthese von Verbindung **232** (Abb. 101) mit der Acetal geschützten Säure **13** zu Verbindung **237** verestert und anschließend in einer Ringschlussmetathese analog zur Synthese von **234** (Abb. 102) zum Lactonring **238** konvertiert.

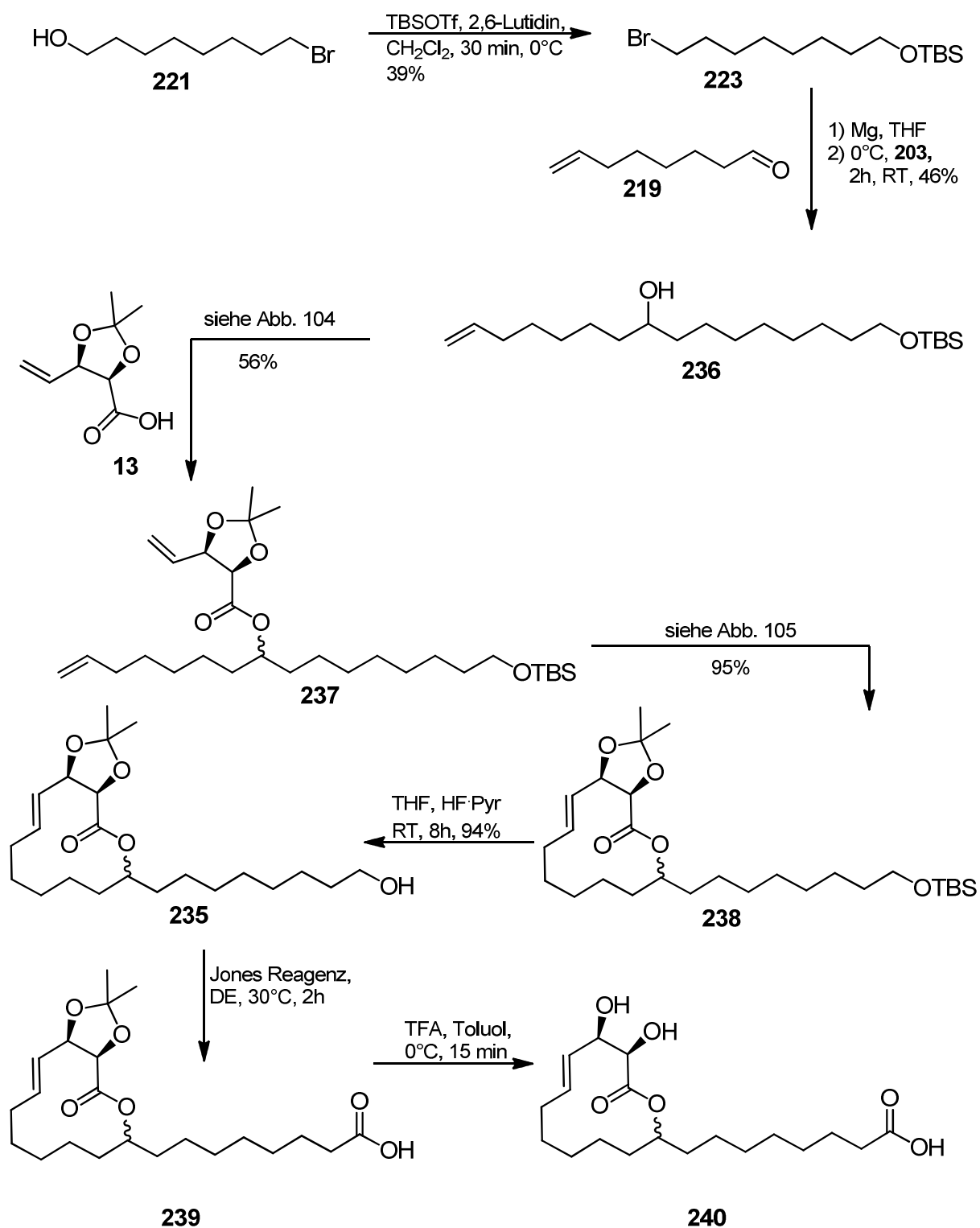


Abb. 107: Synthese von Verbindung 240

Von Verbindung **238** werden nun zwei Diastereomere erhalten, die mittels NMR aufgeklärt wurden (Abb. 108). Proton 4, 6 und 7 der Diastereomere verschieben unterschiedlich und lassen sich mit Hilfe von HMBC- und HSQC-Spektren den

Diastereomeren A und B zuordnen. Proton 5 hat ein uneindeutiges Aufspaltungsmuster und lässt sich daher nicht einem bestimmten Diastereomer zuordnen. Proton 13 verschiebt ebenfalls in beiden Diastereomeren unterschiedlich, da es aber mit keinem der eben genannten Protonen koppelt, kann auch hier keine Zuordnung der Diastereomere getroffen werden. Welche Konfiguration Diastereomer A bzw. B an C-13 hat, kann aus den Experimenten daher nicht bestimmt werden.

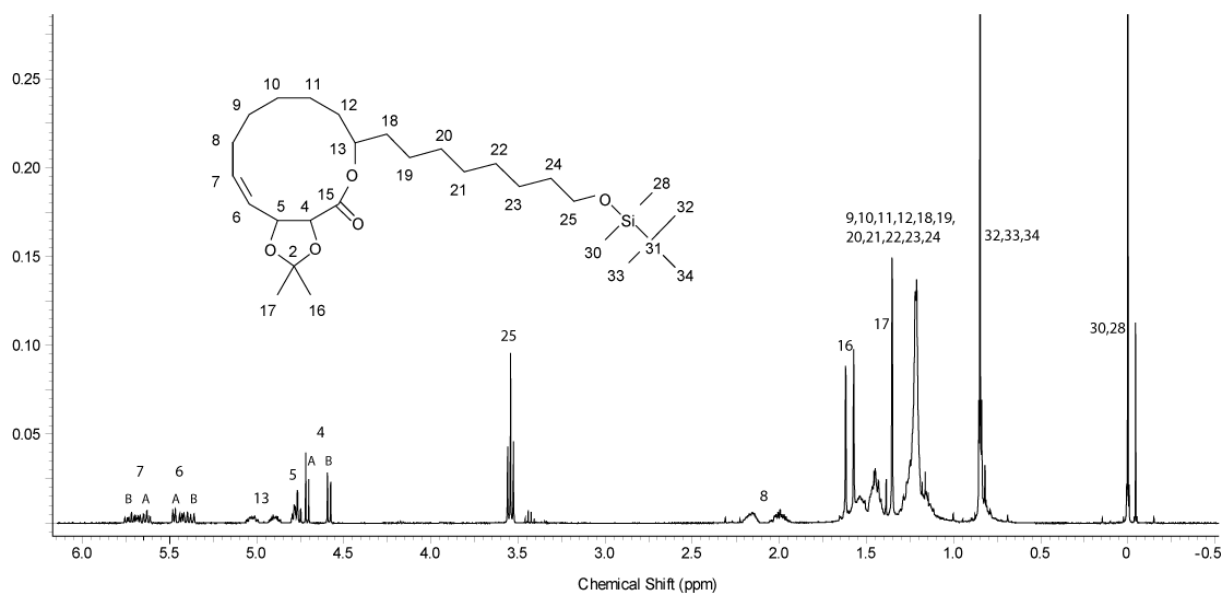


Abb. 108: ¹H-NMR vom Diastereomerengemisch der Verbindung 238

Anschließend wird die TBS-Schutzgruppe abgespalten um Makrolid **235** zu erhalten. Dies wurde zunächst standardmäßig mit TBAF durchgeführt, was jedoch erfolglos war. Daraufhin wurde die Methode nach EVANS^[158] mit Pyridiniumhydrofluorid durchgeführt, die erfolgreich verlief. Von der erhaltenen Verbindung **235** konnte neben dem NMR-Spektrum ein hochauflösendes Massenspektrum erhalten werden, welches in Abb. 109 zu sehen ist.

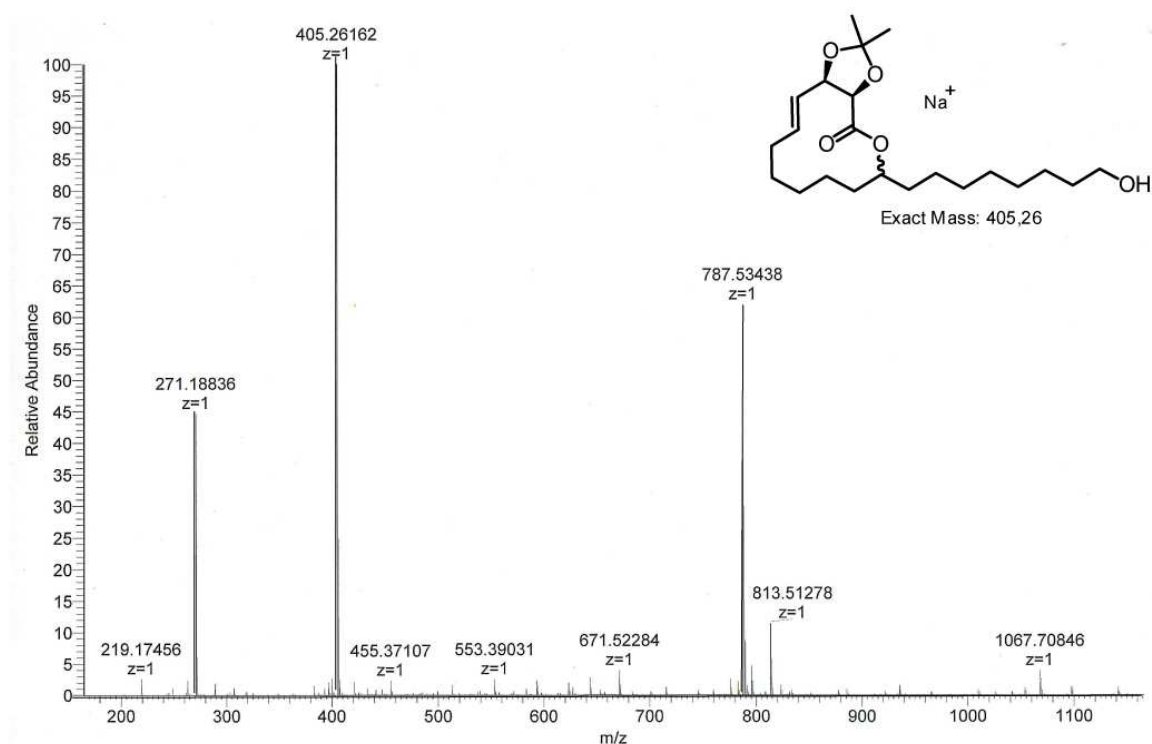


Abb. 109: Positives ESI-Hochauflösungsmassenspektrum von Verbindung 235

Der Peak des Hauptfragments hat eine Masse/Ladung von 405.2616, was dem Natriumaddukt von Verbindung **235** entspricht.

Anschließend an die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe wurde der primäre Alkohol **235** zur Säure **239** oxidiert. Die Durchführung der Reaktion wurde nach einer Vorschrift von BRAUN^[159] mit Hilfe von Jones-Reagenz realisiert. Zur Charakterisierung wurde von Produkt **239** erneut neben dem NMR-Spektrum ein hochauflösendes Massenspektrum aufgenommen (Abb. 110).

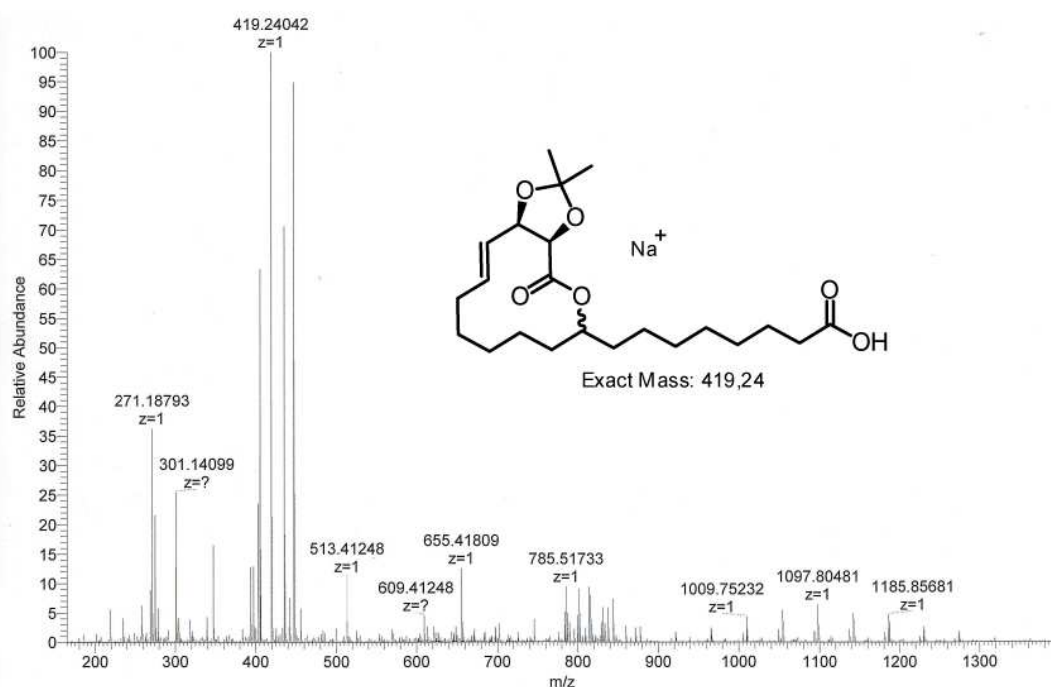


Abb. 110: Positives ESI-Hochauflösungsmassenspektrum von Verbindung 239

Im letzten Schritt der Synthese folgte nun die Abspaltung des Isopropylidenacetals. Dieser Schritt wurde nach NICOLAOU^[160] mit Trifluoressigsäure in Toluol durchgeführt. Da nur noch weniger als ein Milligramm vorhanden war, konnte lediglich ein Hochauflösungsmassenspektrum des Rohprodukts vermessen werden. Dieses ist in Abb. 111 zu sehen. Man kann hier eindeutig den M+Natrium mit $m/z = 379.20923$ sehen.

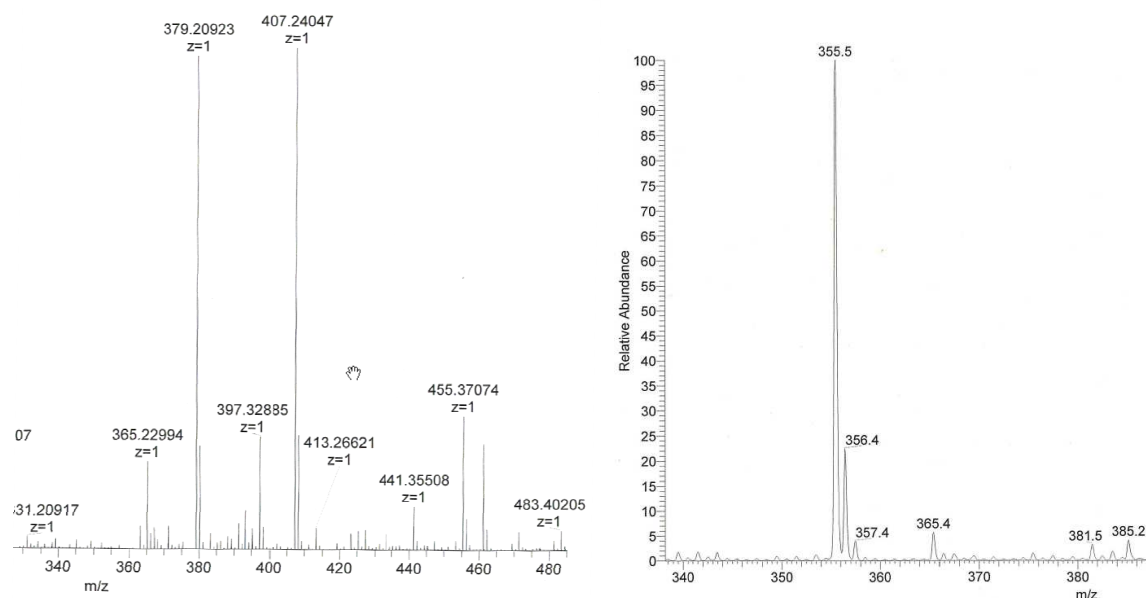


Abb. 111: Positives und negatives ESI-Hochauflösungsmassenspektrum von Verbindung 240

Im negativen ESI-Spektrum ist ausserdem mit $m/z=355$ der M-H zu sehen.

Somit konnte mit der Synthese dieses Carolacton-Analogons gezeigt werden, dass mit allen hier durchgeführten Schritten die konvergente Synthese mit verschiedenen Diastereomeren durchführbar ist und daher verschiedene Derivate von **10** hergestellt werden können.

4.5 Cumarinderivate von Carolacton (10)

Im Rahmen der Kooperation mit der Arbeitsgruppe WAGNER-DÖBLER *et al.* vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung sollte ein markiertes Carolacton angefertigt werden, um mehr über den Wirkmechanismus von Carolacton (10) zu erfahren. Hierfür wurde eine UV-aktive Verbindung verwendet, so dass die Untersuchung von *Streptococcus mutans* Biofilmen, die mit diesem Carolactonderivat behandelt wurden, mit einem UV-Mikroskop durchgeführt werden können. Dadurch erhofft man sich weitere Hinweise, in welcher Weise Carolacton (10) das Wachstum von Biofilmen stört. Die Wahl dieses UV-aktiven Substrates fiel auf 3-Cyano-7-hydroxycumarin (243). Dieses ist relativ klein und sollte den Wirkmechanismus von Carolacton nicht durch eine sterisch anspruchsvolle Gruppe stören oder gar verhindern. Des Weiteren sollte die Bindung über eine Veresterung hergestellt werden, da hierfür Reaktionen verwendet werden konnten, die mit den funktionellen Gruppen von Carolacton (10) realisierbar sind. Cumarinderivate sind sehr gut lösliche, intensiv blau fluoreszierende Substanzen. Das Absorptionsmaximum von 3-Cyano-7-hydroxycumarin (243) liegt bei 407 nm, das Emissionsmaximum bei 450 nm.

Die Grundstruktur von natürlich vorkommenden Cumarinderivaten ist das 7-Hydroxycumarin, auch Umbelliferon genannt. Es kommt beispielsweise in Galbanumharz aus *Ferula erubescens*,^[161] im Amurkorkbaum *Phellodendron amurense*, dessen Rinde in Asien gegen diverse Erkrankungen eingesetzt wird^[162] und in Thai-Ingwer *Alpinia galanga*^[163] vor.

3-Cyano-7-hydroxycoumarin (243) wird häufig als Chromophor eingesetzt, beispielsweise in der Synthese von Dendrimeren nach AYDINLI^[164] und zur Bestimmung der Aktivität von P-450-abhängiger Oxidase nach WHITE.^[165] Die Fluoreszenzintensität von 3-Cyano-7-hydroxycumarin (243) ist pH-abhängig und hat ihr Maximum bei pH=7-8.^[165] Kommerziell erhältliches 3-Cyano-7-hydroxycumarin (243) wurde zu Testzwecken zunächst mit Octansäure (241) umgesetzt.

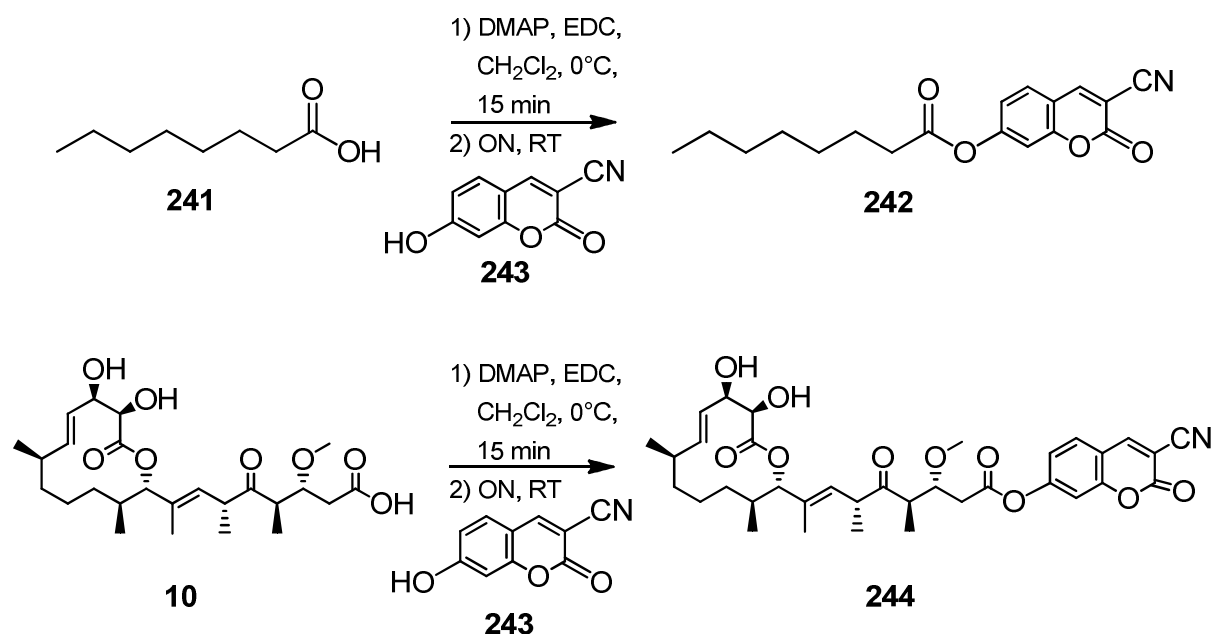


Abb. 112: Synthese von 3-Cyano-7-octanoyl-cumarin (242) und 3-Cyano-7-Carolactoylcumarin 244

Da von **10** nur wenige Milligramm vorlagen, wurde eine Mikromethode entwickelt, die sich im 1 mg Maßstab in 1 mL-Gläschen durchführen ließ (Abb. 112). Nach Aufarbeitung im GC-Gläschen konnte die Verbindung **242** gut über GC-MS und NMR-Strukturaufklärung identifiziert werden.

Anschließend an die Testversuche wurde die Reaktion ebenso mit **10**, welches durch Fermentation zur Verfügung stand, durchgeführt. Das Produkt **244** konnte aufgrund der Größe und der Polarität nicht gaschromatographisch untersucht werden und wurde daher mittels HPLC-MS analysiert. Beim Einsatz von 0.1 Eq DMAP konnte nur ein Carolacton-EDC-Addukt identifiziert werden, so dass ein zweiter Versuch mit 1 Eq DMAP durchgeführt wurde. Das gewünschte Produkt wurde auf diesem Wege erhalten und konnte mittels HPLC-MS erfolgreich identifiziert werden.

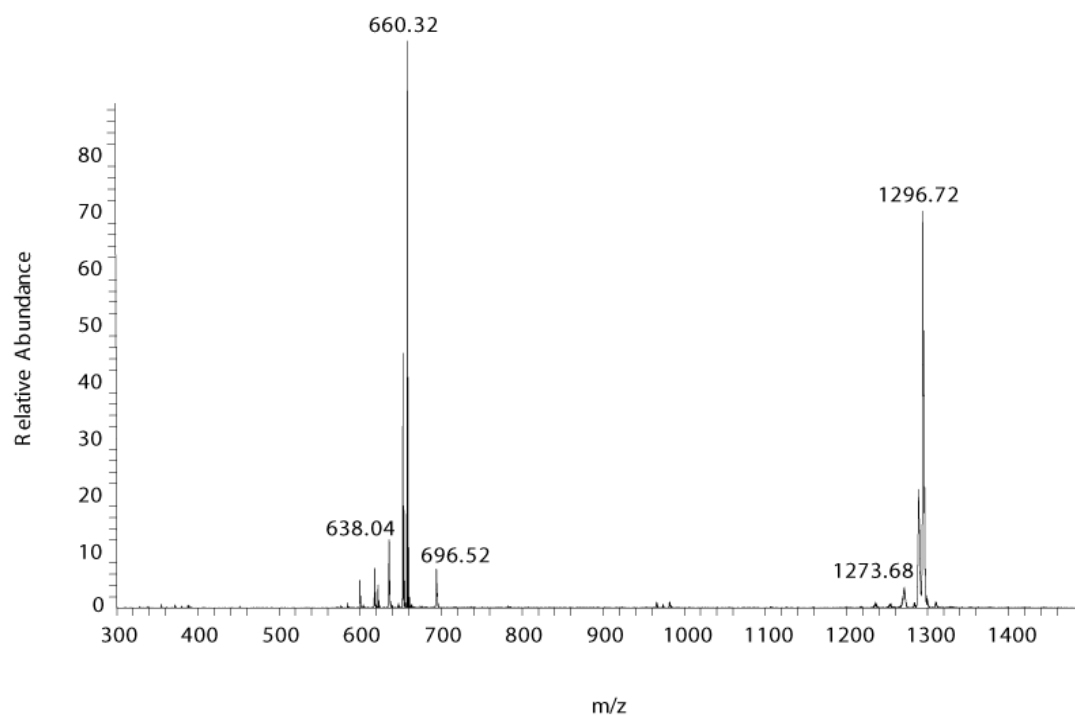


Abb. 113: Positives ESI-Massenspektrum des Carolacton-Cumarinderivats 244

Im Massenspektrum von Verbindung **244** (Abb. 113) ist sowohl der M+H mit $m/z=638.04$ sowie der M+Na mit $m/z=660.32$ zu sehen. Ausserdem sieht man ein weiteres Addukt, das 2M+Na mit $m/z=1296.72$.

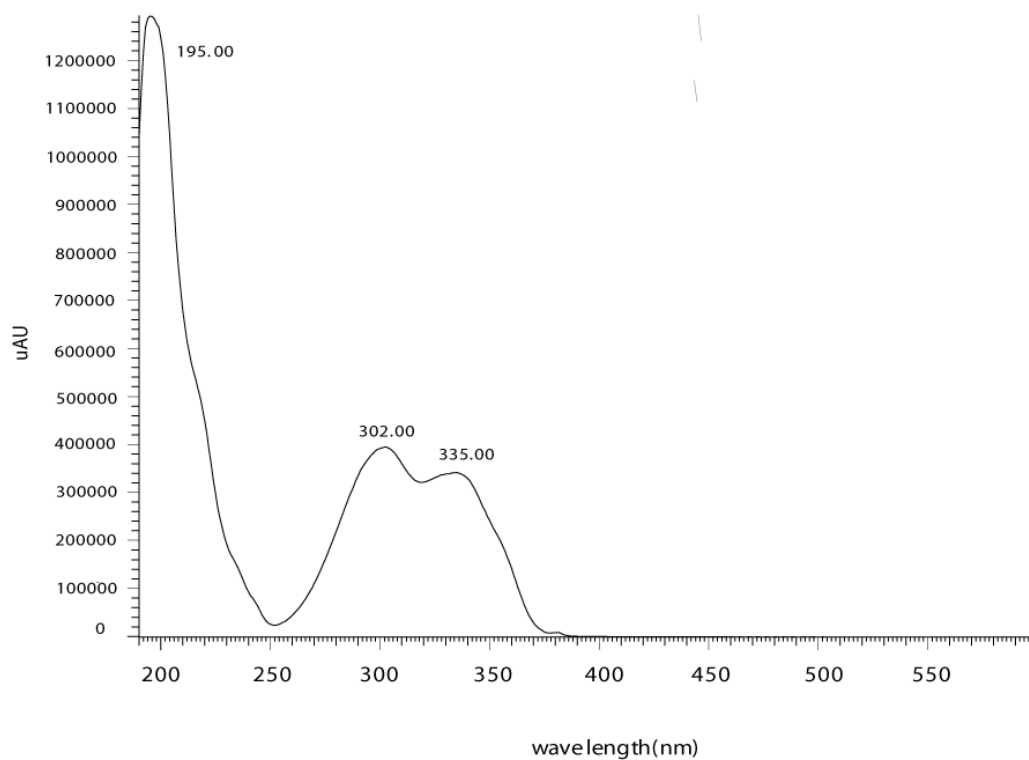


Abb. 114: UV-Spektrum von Carolacton-Cumarin-Addukt 244

In Abb. 114 ist das UV-Absorptions-Spektrum von Carolacton-Cumarin-Addukt **244** abgebildet. Die Verbindung hat zwei Absorptionsmaxima, welche bei $\lambda_{\text{max}}=195$ nm und $\lambda_{\text{max}}=302$ nm mit einer Schulter bei 335nm liegen. Das UV-Absorptions-Spektrum von reinem Carolacton hat zwei Absorptionsmaxima, welche bei $\lambda_{\text{max}}=278$ nm und $\lambda_{\text{max}}=382$ nm liegen.

Neben der gewünschten Verbindung **244** trat in der Reaktion ein weiteres Produkt auf, das als Dehydrocarolaton **245** identifiziert wurde. Im HPLC-MS-Spektrum der Verbindung **245** (Abb. 115) ist der M+H mit $m/z=451.16$ sowie der M+Na bei $m/z=473.28$ zu sehen. Ausserdem erscheint im Spektrum das 2M+Na-Addukt mit $m/z=922.72$.

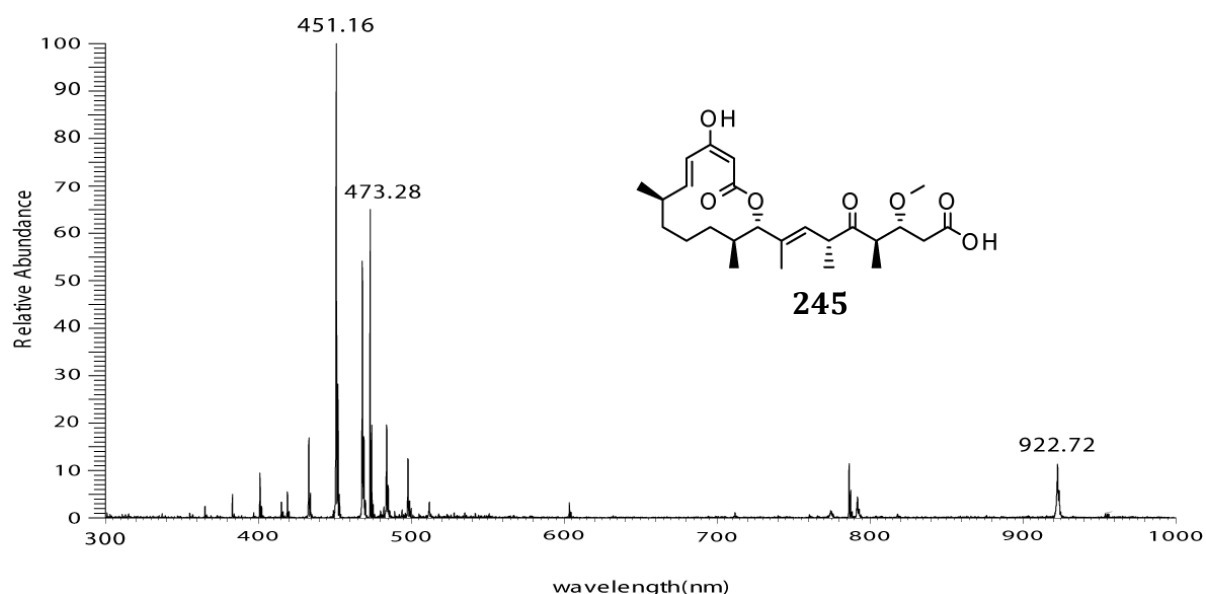


Abb. 115: Positives ESI-Massenspektrum von postulierter Struktur 245

Das UV-Spektrum des Dehydrocarolacton **245** zeigt ebenfalls zwei niedrige Absorptionsbanden bei $\lambda_{\text{max}}=280$ und bei $\lambda_{\text{max}}=381$.

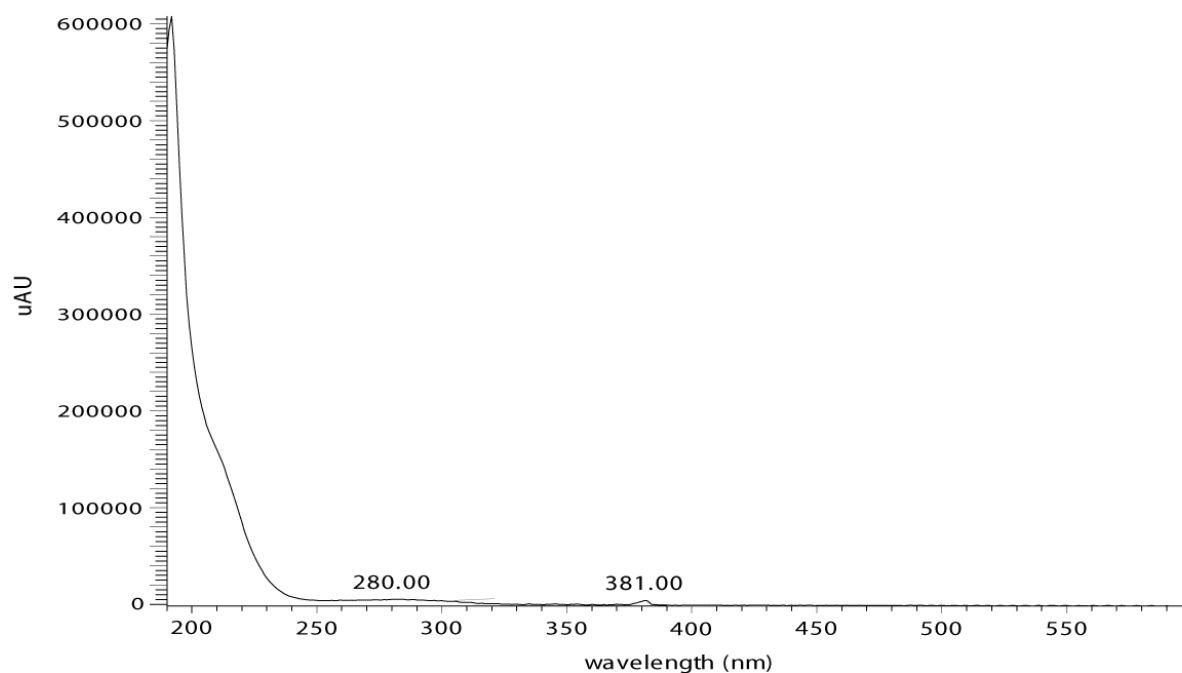


Abb. 116: UV-Spektrum von Dehydrocarolacton 245

Die Verbindung **245** entsteht offenbar nach längerem Stehen unter Lichteinfluß, da bereits per HPLC gereinigte Proben des Carolactons nach der erneuten Analyse nach einigen Tagen ebenfalls Dehydrocarolacton aufwiesen.

In beiden durchgeführten Synthesen wurden 1.5 mg Produkt **244** erhalten, was einer Ausbeute von 65% entspricht. Das markierte Carolacton wurde anschließend zu Untersuchungen ins Helmholtzzentrum für Infektionsforschung gegeben, bis zum Abschluss dieser Arbeit lagen jedoch noch keine Untersuchungsergebnisse vor.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das auf drei Fragmente basierende modulare Konzept zur konvergenten Synthese von Carolactonderivaten realisierbar ist. Die Synthese zu den beiden Stereoisomeren von Fragment 1 wurde im Rahmen dieser Arbeit gut ausgearbeitet. Das *R,R*-Diastereomer **13** kann nach Kapitel 4.1.2 aus 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-(+)-ribonolacton (**44**) hergestellt werden. Das Stereoisomer **17** mit *S,S*-Konfiguration ist ausgehend von (*R,R*)-2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-Erythrose synthetisierbar. Für Fragment 2 (**14**) und seine Derivate wurden zwei Syntheserouten entwickelt, die den Zugang zu allen möglichen Diastereomeren von Fragment 2 ermöglichen. In Kapitel 4.2.7 ist die Konfiguration an C-2 durch eine stereoselektive Evansmethylierung an C-2 möglich. Das Stereozentrum an C-6 wird durch säulenchromatographische Trennung realisiert. In der kürzeren und effizientesten, in Kapitel 4.2.8, beschriebenen Synthese kann das Stereozentrum an C-6 durch das Einsetzen von (+)- β -Citronellen bzw. (-)- β -Citronellen variiert werden. Die Methylgruppe an C-2 kann durch die Verwendung von *R*- bzw. *S*-Camphersultam in der entsprechenden *R*- bzw. *S*-Konfiguration eingeführt werden. Es wurde gezeigt, dass mit Hilfe der Nozaki-Hiyama-Kishi-Synthese die Einführung der Seitenkette durchgeführt werden kann. Die Veresterung sowie die Ringschlußmetathese wurden ebenfalls mit verschiedenen Verbindungen erfolgreich durchgeführt. So wurde gezeigt, dass die Zyklisierung sowohl mit der Silylether geschützten Verbindung **238** als auch mit der Tetrahydropyranyl geschützten Verbindung **232** möglich ist. Die beiden ringbildenden Synthesen können so auf die verschiedenen Derivate angewendet werden. Somit ist die prinzipielle Herstellung verschiedenster Carolactonderivate gegeben und kann nach diesem gut ausgearbeiteten Prinzip durchgeführt werden.

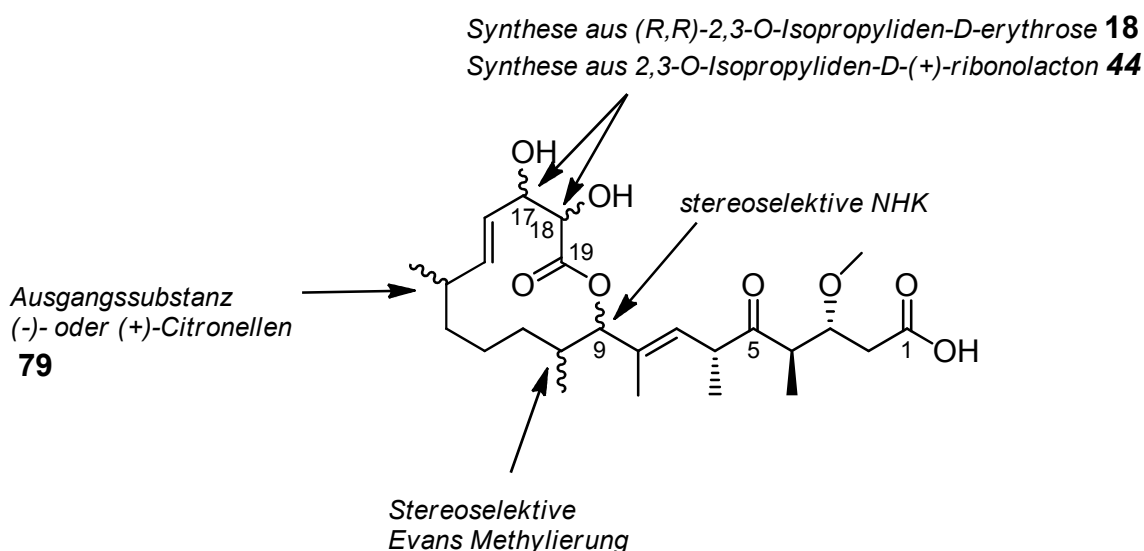


Abb. 117: Zugänge zu den verschiedenen Derivaten von Carolacton (10)

Darüber hinaus wurden diverse alternative Synthesen zu Fragment 2 getestet. Diese sollen einen noch kostengünstigeren und schnelleren Zugang zu den Derivaten ermöglichen. Die Grundlage hierfür wurde in Kapitel 4.2 gelegt. Abwandlungen dieser Synthesen sind im Folgenden beschrieben und könnten in weiteren Forschungsarbeiten zu einer effizienteren Herstellung von Carolacton-Derivate führen.

Zum einen wäre es eine Möglichkeit in Anlehnung an Kap. 4.2.1 eine Synthese ausgehend von (-)- β -Citronellen (**79**) zu realisieren. Die terminale Doppelbindung könnte mittels Reaktion mit elementarem Brom geschützt werden,^[166] so dass die stereoselektive Hydrierung der zweiten Doppelbindung mit einem Rhodium-Binap-Katalysator möglich wäre (Abb. 118).^[167]

Die selektive Hydrierung eines α,β -ungesättigten Homoallylalkohols mit einer Methylgruppe in α -Stellung wurde von EVANS und DIMARE realisiert, indem sie ^[167] einen α,β -ungesättigten Ethylester verwendeten. Die Hydrierung führte in Anwesenheit von Rhodium-((+)-Binap)-Norbornadien Tetrafluoroborat zum gewünschten Enantiomer. Der Katalysator wurde nach der Vorschrift von NOYORI hergestellt.^[168]

Durch Verwendung von (+)- β -Citronellen bzw. (-)- β -Citronellen und anschließender Oxidation mit Selendioxid könnten mit dem entsprechenden Katalysator so alle gewünschten Derivate hergestellt werden.

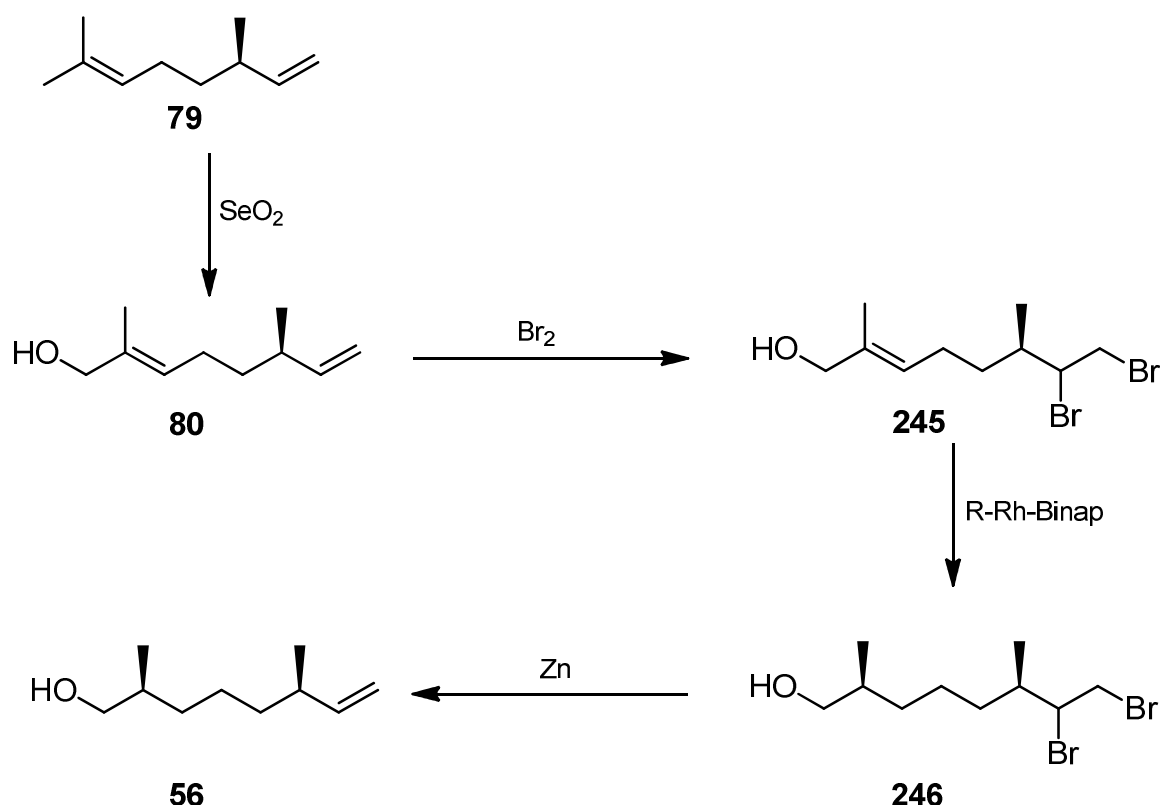


Abb. 118: Synthesevorschlag für Derivate von Fragment 2 mittels Bromierung als Doppelbindungsschutzgruppe und anschließender stereoselektiver Rh-Binap-Hydrierung

Das Dibromid **246** könnte anschließend mit Zink reduktiv in das Alken **56** umgewandelt werden, welches anschließend zum Aldehyd **14** oxidiert werden müsste.^[169] Zur Eliminierung kann alternativ auch Dicyclopentadienyltitanium(III)chlorid verwendet werden.^[170]

In Anlehnung an Kap. 4.4.2 ist eine weitere Synthese der Derivate von Fragment 2 (**14**) möglich. So könnte hier anstelle von 9-BBN ein Alkylboronsäureester in Gegenwart von Thalliumhydroxid oder Thalliumcarbonat verwendet werden. Diese sind unempfindlicher gegen Sauerstoff und erzielten nach SUZUKI, MIYAUURA und SATO gute Erfolge.^[64]

In Anlehnung an Kap. 4.2.3 könnte die Kopplung mittels Lithiumtetrachlorocuprat ausgehend vom Triflat durchgeführt werden. Triflate sind nach WANG und ZHANG eine der reaktivsten Abgangsgruppen für die organometallkatalysierte Kopplung.^[75] Des Weiteren wird die Kopplung von an der β -Position sterisch gehinderten Triflaten beschrieben, für die durch lange Reaktionszeiten und höhere Temperaturen gute Ausbeuten erzielt wurden. So könnte die Reaktion wie in Abb. 48 beschrieben umgekehrt durchgeführt werden und anstelle des Iodids **100** das korrespondierende

Triflat eingesetzt werden. Die zu koppelnde Grignardverbindung würde dann aus dem silylierten 4-Brombutanol (**54**) hergestellt werden.

Ebenfalls in Anlehnung an Kap. 4.2.3 könnte die Kopplung von geschütztem 4-Brombutanol (**53**) und 4-Iod-3-Methyl-1-buten (**100**) mittels $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ als Katalysator in Gegenwart des Liganden Xantphos durchgeführt werden.^[80] Nach CHAI können mit dieser Vorschrift auch unaktivierte $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ -Alkylhalogenide gekoppelt werden

Eine Alternative zur Allylierung mit Boranen ist die stereoselektive Kopplung von Organozinnreagenzien an Carbonylverbindungen. So könnte ausgehend von Hexensäure (**139**) der Ester **247** mittels oxidativer Spaltung hergestellt werden und anschließend nach MARSHALL Verbindung **249** hergestellt werden (Abb. 119).^[171]

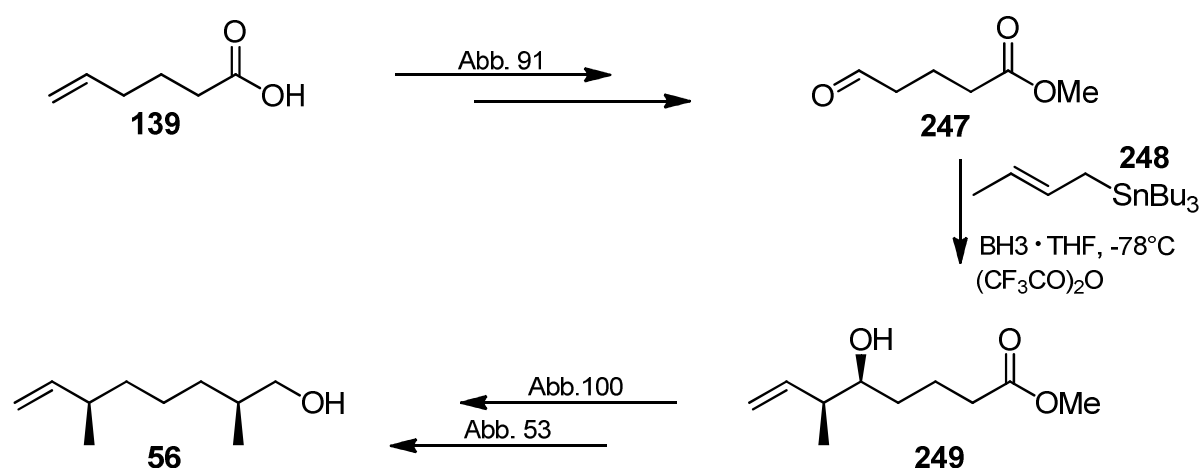


Abb. 119: Kopplung: Synthesevorschlag für Fragment 2 via zinnkatalysierter Kopplung nach MARSHALL^[171]

Diese wird nach MARSHALL vorwiegend *syn*-ständig mit Diastereomenüberschüssen von 88-92% gebildet. Die beiden Diastereomere könnten säulenchromatographisch getrennt werden und nach Abspaltung der Hydroxygruppe aus **249** als Mesylat in Anlehnung an die Synthese aus Kap. 4.4.7. (Abb. 72) wird die ungesättigte Carbonsäure erhalten, die anschließend via EVANS-Reaktion (Abb. 27) stereoselektiv methyliert wird.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Informationen

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Analyse durch NMR-Spektroskopie erfolgte mit den Spektrometern DPX-200 (^1H -Resonanzfrequenz = 200 MHz, ^{13}C -Resonanzfrequenz = 50 MHz), DRX-300 (^1H -Resonanzfrequenz = 300 MHz, ^{13}C -Resonanzfrequenz = 75 MHz), DRX-400 (^1H -Resonanzfrequenz = 400 MHz, ^{13}C -Resonanzfrequenz = 100 MHz) und dem AV II-600 (^1H -Resonanzfrequenz = 600 MHz, ^{13}C -Resonanzfrequenz = 150 MHz) der Firma Bruker. Die chemische Verschiebung δ in ppm ist bezogen auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard (δ = 0.0 ppm) angegeben. Es wurden die perdeuterierten Lösungsmittel Chloroform, Wasser und Dimethylsulfoxid verwendet. Für Angaben der Multiplizität der ^1H -NMR-Signale gelten folgende Abkürzungen: s (Singulett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett) und m (Multipllett). Die Spinmultiplizität wurde anhand der DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von 135° bestimmt. Die NMR-Daten wurden mit der Software ACD/Labs 12.0 ausgewertet.

Massenspektrometrie:

Die Analyse per GC/MS wurde mit den Geräten HP 5973 „mass selective detector“ (Firma Hewlett-Packard) gekoppelt an einen Gaschromatographen des Typs HP 6890 (Firma Hewlett-Packard) mit einem Split/Splitlessinjektor und HP5872a gekoppelt an den Gaschromatographen 6890 ebenfalls mit Split/Splitlessinjektor durchgeführt. Die Ionisierung erfolgte durch EI bei 70 eV. Für die Gaschromatographie wurde eine HP-5-Phase (l = 30 m, d_{innen} = 0.25 mm und 0.25 μm Phasendicke) verwendet. Die maximale Arbeitstemperatur der Säule betrug 320°C . Als Trägergas diente Helium und der Volumenstrom betrug 1.1 mL pro Minute. Die Standardheizmethode begann bei 50°C , wurde dort 10 min gehalten und anschließend mit 10°C pro Minute bis auf 320°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird noch 5 min isotherm gemessen. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen Enhanced Data Analysis D.02.00.237 der Firma Agilent und mit NIST MS Search 2.0.

Dünnschichtchromatographie:

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Substanzgemische wurden auf Kieselgelplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Machery&Nagel (Polygram SIL

G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) vorgenommen. Als Laufmittel wurden meist Pentan/TBME-Gemische verwendet, seltener wurden Hexan/Ethylacetat-Gemische oder reines Dichlormethan verwendet. Die Detektion erfolgte durch Färbereagenzien, meist 10%ige Molybdatophosphorsäure in Ethanol, Kaliumpermanganatlösung, Vanillin, Cersulfatlösung und Dinitrophenylhydrazin.

Säulenchromatographie:

Präparative Trennung von Substanzgemischen erfolgte an Kieselgel der Firma Fluka (KG 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, 230-240 mesh) mit Laufmittelgemischen aus TBME, Pentan, Dichlormethan und Methanol. Es wurde stets mit Stickstoff Überdruck gearbeitet.

Ebenfalls getrennt wurde am Companion Combi Flash-Gerät der Firma Teledyne Isco. Die Säulenchromatographie erfolgte über Kieselgel der Marke Redisep Firma Teledyne Isco, 30µm. Je nach Substanzmenge wurden Säulen von 12 g – 120g verwendet. Als Laufmittel wurde stets eine Pentan/TBME-Mischung verwendet.

Chemikalien:

Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Sigma-Aldrich, Roth und TCI bezogen. Sie wurden soweit nicht anders beschrieben ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Alle Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch destilliert und über Molsieb bzw. Natrium aufbewahrt. Sofern Acetonitril oder Dimethylsulfoxid verwendet wurde, handelte es sich um SupraSolv bzw. HPLC-grade Lösungsmittel.

Schutzgas:

Alle Reaktionen, außer bei Beteiligung von Wasser als Lösungsmittel, wurden in durch Vakuum ausgeheizten Glasapparaturen unter Stickstoff als Schutzgas durchgeführt.

6.2 Derivatisierungen

Carbonsäuren und Alkohole wurden zur besseren Detektion per GC/MS durch Diazomethan oder MSTFA derivatisiert. Das Diazomethan wurde folgendermaßen hergestellt.^[172]

Zur Herstellung einer etherischen Diazomethanlösung wird in einer aus einem Schraubdeckelgläschen und einem Teflonschlauch selbst gebauten Apparatur eine

0.41 M Lösung von *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonsäureamid (1 eq) in einer Mischung aus Diethylether und Diethylenglycolmonoethylether im Volumenverhältnis 1:1 vorgelegt. Dazu wird rasch eine 0.37 M Lösung von Kaliumhydroxid (1.1 eq) in einer Mischung aus Wasser und Methanol im Volumenverhältnis 1:1 gegeben. Es tritt eine sofortige Gasentwicklung ein und das gebildete Diazomethan wird über Teflonschläuche durch eine kleine Waschflasche in 0°C kalten Diethylether geleitet.

Zur Derivatisierung werden einige Milliliter zu einer Carbonsäurelösung gegeben und bei 40 °C durch einen Stickstoffstrom eingeeengt.

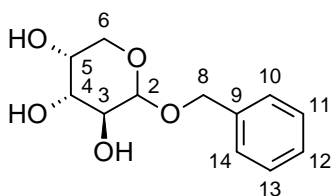
Das Diazomethan wird bei -18 °C aufbewahrt.

MSTFA-derivatisierte Proben wurden wie folgt hergestellt: In einem Schraubdeckelgläschen wurde die Probensubstanz in ca. 0.5 mL Dichlormethan gelöst und mit 20 µL *N*-Methyl-*N*-trimethylsilyltrifluoracetamid (MSTFA) versetzt. Das Gläschen wurde verschlossen, im Heizblock auf 60°C erhitzt und dort 1 Stunde stehen gelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen.

6.3 Synthesen Fragment 1

6.3.1 Benzyl- β -D-arabinosid (22)

Nach dem Verfahren von BALLOU^[27] werden 5 g (33 mmol) *D*-(-)-Arabinose (**21**) in 50 mL Benzylalkohol gelöst und mit Hilfe eines Natriumchlorid/Eis-Bades auf 0°C gekühlt. Anschließend wird 30 min gasförmiges HCl (konz. Salzsäure wird zu Calciumchlorid getropft und in die Reaktion geleitet) zugegeben und dann über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und gerührt. Darauffolgend werden langsam 100 mL TBME zugegeben und die Substanz im Kühlschrank bei -28°C auskristallisiert. Der Feststoff wird mittels Büchnertrichter filtriert, mit TBME gewaschen, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und anschließend am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 6 g (25 mmol, 76%) Benzyl- β -D-Arabinosid (**22**) erhalten.



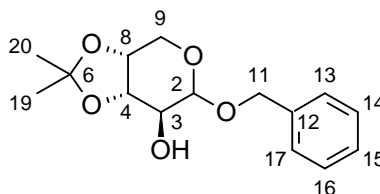
¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ = 7.17 - 7.44 (5H, m, H-14, 13, 12, 11, 10), 4.59 - 4.79 (2H, m, H-2, 8), 4.46 - 4.50 (1H, m, H-8), 4.21 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, H-6), 3.59 - 3.76 (3H, m, H-3, 4, 5), 3.46 (1H, dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 2.6 Hz, H-6).

¹³C NMR (50MHz, DMSO-d₆) δ = 128.0 (C-13, 11), 127.3 (C-10, 14), 126.3 (C-9, 12), 98.8 (C-2), 69.0 (C-4), 68.5 (C-3), 68.3 (C-8), 68.2 (C-5), 63.2 (C-6).

6.3.2 Benzyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -D-arabinosid (23)

Nach dem Verfahren von BALLOU^[27] werden 1.2 g (5.1 mmol) Benzyl- β -D-Arabinose (**22**) in HPLC-grade Aceton vorgelegt und mit 3.6 g (22.6 mmol) Kupfersulfat und mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden 3 Tropfen 26%-ige Ammoniaklösung zugegeben um die Lösung auf pH=7 zu bringen. Anschließend wird im Faltenfilter filtriert, was eine längere

Zeit in Anspruch nimmt. Das Filtrat wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Es werden nach gaschromatographisch-massenspektrometrischer Analyse 93% Benzyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -D-arabinosid **23** erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.29 - 7.40 (5H, m, H-17, 16, 15, 14, 13), 4.93 (1H, d, J = 3.5 Hz, H-2), 4.79 (1H, d, J = 11.8 Hz, H-11), 4.55 (1H, d, J = 11.8 Hz, H-11), 4.15 - 4.30 (2H, m, H-8, 4), 3.97 (2H, dd, J = 6.8 Hz, J = 2.2 Hz, H-9), 3.74 - 3.86 (1H, m, H-3), 1.53 (3H, s, H-19), 1.36 (3H, s, H-20).

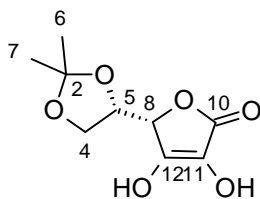
^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 136.8 (C-12), 128.5 (C-16, 14), 128.0 (C-17, 13, 15), 109.2 (C-6), 96.9 (C-2), 75.9 (C-4), 72.9 (C-8), 69.9 (C-3), 69.7 (C-11), 59.9 (C-9), 27.9 (C-20), 27.0 (C-19).

EIMS (70 eV): m/z (%) = 43(12), 57(11), 59(30), 65(9), 73(6), 5(25), 91(100), 92(25), 101(6), 131(23), 189(7), 265(6).

6.3.3 *O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-ascorbinsäure (**37**)

Nach einer Vorschrift von COHEN^[24] werden 5 g (28 mmol) *L*-Ascorbinsäure (**36**) in ca. 50 mL Aceton vorgelegt und 20 mL (0.16 mol) 2,2-Methoxypropan zugegeben. Anschließend werden 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und ca 2 h bei Raumtemperatur solange gerührt, bis soviel Feststoff entsteht, dass kein Rühren mehr möglich ist. Der Feststoff wird in eine eisgekühlte Mischung aus 8.7 mL Triethylamin und 70 mL Diethylether gegeben und anschließend über einen Büchnertrichter filtriert und mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wurde an der Luft über Nacht

geTrockenet und ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt. Es werden 5.25 g (24 mmol, 87%) von **37** erhalten.



¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.25 - 4.35 (1H, m, H-5), 4.13 (5H, t, *J* = 7.7 Hz, H-8), 3.91 (1H, dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, H-4), 1.28 (6H, s, H-7, 6).

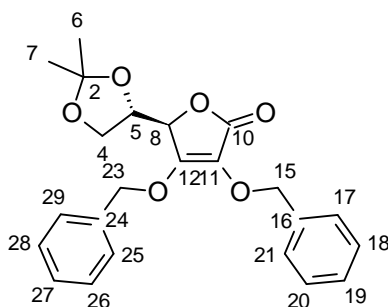
EIMS (70eV): *m/z* (%) mstfa = 59 (10), 73 (100), 74 (15), 75 (17), 83 (13), 101 (91), 102 (9), 133 (15), 147 (40), 169 (11), 170 (8), 185 (8), 215 (12), 244 (8), 257 (21), 259 (12), 260 (37), 261 (8), 285 (19), 287 (15), 303 (7), 345 (49), 346 (13), 360 (18).

6.3.4 *O*²,*O*³-Dibenzyl-*O*⁵,*O*⁶-(1-methylethyliden)-*L*-ascorbinsäure (**38**)

Nach einer Vorschrift von COHEN^[24] werden 5 g (23 mmol) **37** in 30 mL THF bei 0°C zu einer Lösung aus 2 g (40 mmol) Natriumhydrid in 30 mL THF gegeben, anschließend die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Anschließend wird wieder auf 0°C gekühlt und 4 mL (20 mmol) Benzylbromid und 28 mg (0.08 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Es wird 66 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Überschuß Natriumhydrid mit Methanol hydrolysiert wird. Es wird mit Ammoniumchloridlösung gequenchet und über Magnesiumsulfat geTrockenet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und es werden 44 % (GC) von **38** erhalten.

R_f (PE/TBME 1:1) = 0.35

Es wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/ TBME 1:1 aufgereinigt.



^1H NMR (300 MHz, CHCl_3 - d) δ = 7.18 - 7.44 (10H, m, H-29, 28, 27, 26, 25, 21, 20, 19, 18, 17), 5.06 - 5.23 (4H, m, H-23, 15), 4.55 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-8), 4.26 (1H, td, J = 6.8 Hz, J = 3.2 Hz, H-5), 3.99 - 4.13 (2H, m, H-4), 1.40 (6H, d, J = 12.8 Hz, H-7, 6).

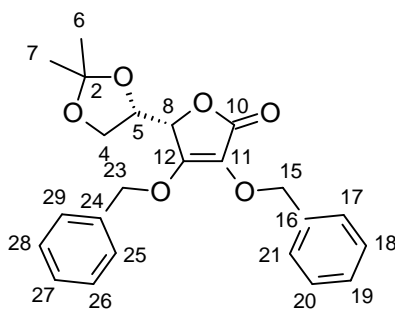
^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 163.8 (C-10), 151.3 (C-12), 130.7 (C-24), 130.1 (C-16), 123.9 (C-21, 17), 123.4 (C-18, 20, 29, 25, 28, 26), 122.4 (C-27, 19), 115.9 (C-11), 105.0 (C-2), 69.4 (C-8), 68.7 (C-5), 68.5 (C-15), 68.2 (C-23), 60.0 (C-4), 20.6 (C-6), 20.4 (C-7).

EIMS (70eV): m/z (%) = 50 (2), 51 (3), 65 (7), 73 (3), 77 (5), 78 (4), 91 (100), 92 (8), 101 (31).

6.3.5 O^2, O^3 -Dibenzyl- O^5, O^6 -(1-methylethyliden)- L -isoascorbinsäure (**39**)

In Anlehnung an die Vorschrift von COHEN^[24] werden 500 mg (1.3 mmol) **38** in 7 mL Toluol gelöst und 1.25 mL (1.3 mmol) Triisobutylaluminium zugegeben. Es wird 3 Tage bei 100 °C gerührt bevor mit 2.5 mL 2N Salzsäure gequencht wird. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 13 mg (0.03 mmol, 2%) von **39** erhalten.

R_f (PE/TBME 2:1) = 0.51



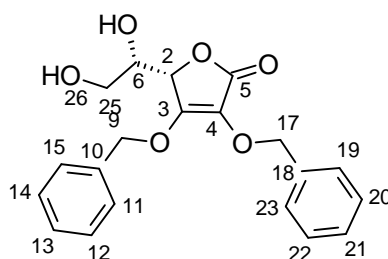
^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.19 - 7.43 (10H, m, H-29, 28, 27, 26, 25, 21, 20, 19, 18, 17), 5.05 - 5.23 (4H, m, H-15, 23), 4.73 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-8), 4.26 (1H, td, J = 6.3 Hz, J = 4.0 Hz, H-5), 3.74 (2H, ddd, J = 28.0 Hz, J = 8.7 Hz, J = 6.3 Hz, H-4), 1.38 (6H, d, J = 24.3 Hz, H-7, 6).

EIMS (70eV): m/z (%) = 51 (2), 65 (12), 73 (2), 77 (5), 89 (3), 91 (100), 92 (8), 101 (15), 199 (4), 381 (2).

6.3.6 *O*²,*O*³-Dibenzyl-*L*-isoascorbinsäure (**40**)

Nach der Vorschrift von COHEN^[24] werden 13 mg (0.03 mmol) **39** bei 0 °C vorgelegt und 0.018 mL (0.25 mmol) Trifluoressigsäure (80%ig in H₂O) zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend werden je dreimal 10 mL Toluol zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Als Lösungsmittel wird reines TBME verwendet. Es werden 8 mg (0.023 mmol, 75%) von **40** erhalten.

R_f (TBME) = 0.48



¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.14 - 7.42 (10H, m, H-15, 14, 13, 12, 11, 23, 22, 21, 20, 19), 5.05 - 5.22 (4H, m, H-9, 17), 4.73 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-2), 3.94 (1H, dt, *J* = 6.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, H-6), 3.56 - 3.71 (2H, m, H-25).

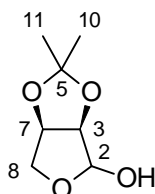
¹³C NMR (75 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 211.7 (C-5), 157.3 (C-3), 135.5 (C-10, 18), 128.9 (C-15, 14, 13, 12, 11, 23, 22, 21, 20, 19), 127.9 (C-4), 75.5 (C-2), 73.9 (C-17), 73.7 (C-9), 72.0 (C-6), 61.9 (C-25).

EIMS (70eV): *m/z* (%) = 65 (9), 73 (28), 75 (4), 91 (100), 92 (8), 103 (11), 147 (3), 205 (4), 262 (9).

6.3.7 2,2-Dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**19**)

Es werden nach einer Vorschrift von COHEN^[24] 1 g (6.3 mmol) 2,3-*O*- Isopropyliden-D-erythrionolacton (**18**) in 10 mL Dichlormethan vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Anschließend werden während 5 min 4.4 mL (25 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft und es wird 3.5 h gerührt. Anschließend werden 0.5 mL Methanol zugetropft und bei 40°C zu einer eisgekühlten Lösung aus 10 ml H₂O und 25 mL Ethylacetat gegeben. Es werden 10 mL konz Schwefelsäure zugegeben, die Phasen getrennt und mit Diethylether extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 1 g (6.3 mmol, 99 %) Lactol **19** erhalten.

R_f (Diethylether) = 0.45



¹H NMR (200 MHz, Aceton) δ = 4.70 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.7 Hz, H-2), 4.37 (1H, d, J = 5.8 Hz, H-3), 3.85 (1H, dd, J = 10.0 Hz, J = 3.7 Hz, H-8), 3.71 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-8), 2.99 - 3.10 (1H, m, H-7), 1.19 (6H, d, J = 21.0 Hz, H-11, 10).

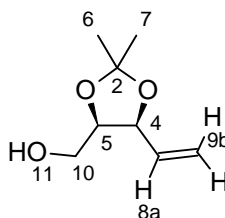
¹³C NMR (50 MHz, Aceton) δ = 112.3 (C-5), 102.3 (C-2), 86.4 (C-3), 80.7 (C-7), 72.0 (C-8), 26.4 (C-10), 25.0 (C-11).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (12), 41 (14), 42 (9), 43 (100), 55 (14), 56 (11), 57 (13), 58 (9), 59 (77), 71 (8), 85 (31), 145 (40).

6.3.8 (5-Ethenyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methanol (**20**)

Es werden nach einer Vorschrift von JOSHI^[25] 5.35 g (15 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 20 mL Diethylether vorgelegt und 1.61 g (15 mmol) Kaliumterthhydroperoxid zugegeben und 0.5 h gerührt. Anschließend werden 0.9 g (5.6 mmol) Lactol **19** bei -72 °C zugegeben und die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird über Nacht gerührt, mit Natriumchloridlösung gequench und mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Es werden 400 mg (2.5 mmol, 45%) von **20** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 1:1) = 0.24



^1H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.74 - 5.98 (1 H, m, H-8), 5.17 - 5.47 (2 H, m, H-9), 4.65 (1 H, t, J =7.00 Hz, H-5), 4.27 (1 H, q, J =6.00 Hz, H-4), 3.58 (2 H, d, J =5.56 Hz, H-10), 1.52 (3 H, s, H-6), 1.40 (3 H, d, J =0.51 Hz, H-7)

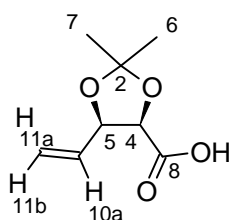
^{13}C NMR (50 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 23.94 (C-7) 26.49 (C-6) 60.75 (C-10) 77.00 (C-5) 107.57 (C-4) 117.59 (C-9) 131.75 (C-8).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (27), 41 (39), 42 (12), 43 (100), 55 (20), 57 (9), 59 (41), 69 (34), 70 (7), 83 (33), 98 (10), 127 (10), 143 (21).

6.3.9 (*S,S*)-2,3-Dihydroxy-2,3-*O*-isopropyliden-4-pentensäure (**17**)

In Ahnlehnung an die Vorschriften von O'CONNOR^[172] und COREY^[26] werden 1.05 g (2.8 mmol) Pyridiniumdichromat in Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur 400 mg (2.5 mmol) **20** zugegeben. Es wird 3 h gerührt bevor der Reaktionsansatz über eine kurze Celitesäule aufgereinigt wird. Anschließend wird mit TBME gespült und die organische Phase am Rotationsverdampfer sowie im Vakuum eingengt. Das erhaltene Produkt wird mit purem TBME säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es werden 243 mg (1.4 mmol, 56%) Säure **17** erhalten.

R_f (Pentan/BTME 1:1) = 0.41



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.71 - 5.90 (1H, m, H-10a), 5.28 - 5.53 (2H, m, H-11a, 11b), 4.81 - 4.92 (1H, m, H-5), 4.70 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-4), 1.63 (3H, s, H-6), 1.43 (3H, s, H-7).

^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 173.4 (C-8), 132.1 (C-10), 119.3 (C-11), 111.4 (C-2), 78.5 (C-4), 77.2 (C-5), 26.8 (C-6), 25.3 (C-7).

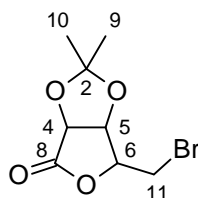
EIMS (70eV): m/z (%) m_{stfa} = 39 (12), 41 (23), 43 (45), 45 (19), 47 (7), 59 (24), 69 (33), 73 (100), 74 (10), 75 (40), 127 (32), 131 (17), 143 (8), 173 (14), 188 (11), 229 (16).

6.3.10 5-Brom-5-desoxy-2,3-*O*-isopropyliden-*D*-ribonolacton (**45**)

Nach der Vorschrift von JÄGER^[38] werden zu einer eisgekühlten Lösung aus 505 mg (2.7 mmol) 2,3-*O*-isopropyliden-*D*-ribonolacton (**44**) und 574 mg (3.2 mmol) *N*-Bromsuccinimid in Dichlormethan 838 mg (3.2 mmol) Triphenylphosphin so zugegeben, dass die Innentemperatur 10 °C nicht übersteigt. Es wird 2.5 h gerührt und anschließend werden 213 mg (1.1 mmol) Bariumcarbonat zugegeben und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Faltenfilter filtriert, mit Wasser gewaschen und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat, Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und darauf folgender säulenchromatographischer Trennung (1:1 Hexan/Ethylacetat) werden 470 mg (1.6 mmol, 60%) Bromid **45** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.37

R_f (Hexan/Ethylacetat 1:1) = 0.50



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 4.95 (1H, d, J = 5.9 Hz, H-4), 4.88 (1H, t, J = 3.3 Hz, H-6), 4.71 (1H, dd, J = 5.9 Hz, J = 0.6 Hz, H-5), 3.66 (2H, s, H-11), 1.48 (3H, d, $J_{9,10}$ = 0.6 Hz, H-9), 1.40 (3H, d, $J_{10,9}$ = 0.6 Hz, H-10).

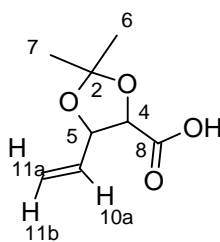
^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 173.1 (C-8), 113.8 (C-2), 80.5 (C-6), 79.1 (C-4), 75.2 (C-5), 32.8 (C-11), 26.5 (C-9), 25.4 (C-10).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (17), 41 (22), 43 (100), 59 (17), 68 (7), 69 (13), 85 (15), 235 (46), 237 (45).

6.3.11 (*R,R*)-2,3-Dihydroxy-2,3-*O*-isopropyliden-4-pentensäure (**13**)

Es werden nach einer Vorschrift von SANTANIELLO^[173] 311 mg (1.2 mmol) **45** in einer Mischung aus Aceton/Wasser (4:1) vorgelegt und 1 g (9.0 mmol) Zn/Cu zugegeben. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und 1 h auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend wird über einen Faltenfilter filtriert und 0.1 mL Ameisensäure zugegeben. Zur Aufarbeitung wird mit Natriumchloridlösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit purem Dichlormethan aufgereinigt. Es werden 82 mg (0.48 mmol, 40 %) Säure **13** erhalten. Das Produkt wird dünnschichtchromatographisch mittels Vannilintauchbad detektiert.

R_f (Dichlormethan) = 0.07



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.80 (1H, ddd, J = 17.0 Hz, J = 10.4 Hz, J = 7.0 Hz, H-10a), 5.47 (1H, dt, J = 17.0 Hz, J = 1.3 Hz, H-11a), 5.32 (1H, dt, J = 10.4 Hz, J = 1.2 Hz, H-11b), 4.86 (1H, tt, J = 7.2 Hz, J = 1.0 Hz, H-5), 4.70 (1H, d, J = 7.4 Hz, H-4), 1.63 (3H, s, H-7), 1.42 (3H, s, H-6).

^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM- d) δ = 173.6 (C-8), 131.7 (C-10), 119.9 (C-11), 111.4 (C-2), 78.6 (C-5), 77.2 (C-4), 26.8 (C-7), 25.3 (C-6).

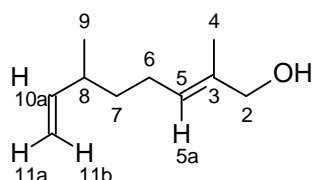
EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 39 (14), 41 (25), 43 (51), 45 (20), 47 (8), 59 (26), 69 (7), 69 (39), 73 (100), 74 (10), 75 (36), 127 (35), 131 (16), 173 (14), 188 (13), 229 (15).

6.4 Synthesen Fragment 2

6.4.1 (2*E*,6*R*)-Dimethylocta-2,7-dienal (**81**)

Nach einer Vorschrift von SNIDER^[54] werden 0.2 g (1.8 mmol) Selendioxid in 10 mL Dichlormethan vorgelegt und 18 mL (130 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid zugegeben. Zu Reaktionslösung werden 6.0 g (44 mmol) (-)- β -Citronellen (**79**) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Anschließend wird die organische Phase mit 10%-iger Natronlauge und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und es werden 2.67 g (17 mmol, 40 %) Alkohol **80** und 1.07 g (7 mmol, 16 %) Aldehyd **81** erhalten.

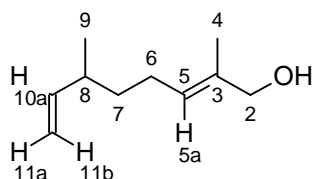
R_f Alkohol(Pentan/Diethylether 9:1) = 0.07



EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (38), 41 (59), 43 (45), 53 (36), 55 (54), 65 (15), 67 (61), 68 (55), 69 (28), 71 (16), 77 (35), 79 (95), 80 (24), 81 (95), 82 (16), 84 (16), 91 (45), 92 (20), 93 (100), 94 (35), 95 (27), 105 (16), 107 (57), 108 (23), 121 (70), 136 (44).

6.4.2 (2*E*,6*R*)-Dimethylocta-2,7-dien-1-ol (**80**)

Nach einer Vorschrift von JOHNSON^[174] werden 134 mg (3.5 mmol) Natriumborhydrid in einer Wasser/Ethanolmischung 1:1 vorgelegt und 1.07 g (7 mmol) Aldehyd **81** zugegeben und 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt und ohne weitere Aufarbeitung weiter verwendet. Es werden 900 mg (5.8 mmol, 83 %) Alkohol **80** erhalten.

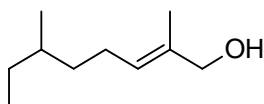


¹H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.69 (1H, ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.2 Hz, J = 7.6 Hz, H-10a), 5.34 - 5.46 (1H, m, H-5a), 4.89 - 5.02 (2H, m, H-11a, 11b), 3.99 (2H, d, J = 0.8 Hz, H-2), 1.95 - 2.22 (3H, m, H-6, 8), 1.63 - 1.68 (3H, m, H-4), 1.31 - 1.43 (2H, m, H-7), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-9).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (39), 41 (61), 43 (49), 53 (35), 55 (55), 65 (15), 67 (60), 68 (54), 69 (30), 71 (18), 77 (35), 79 (91), 80 (24), 81 (89), 82 (16), 83 (14), 84 (17), 91 (46), 92 (20), 93 (100), 94 (34), 95 (27), 97 (14), 105 (16), 107 (55), 108 (23), 121 (68), 136 (43).

6.4.3 (2*R*,6*R*)-Dimethyl-2-octen-1-ol (**83**)

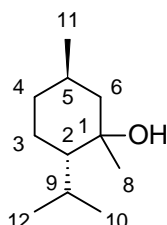
In Anlehnung an eine Vorschrift von TAKAYA^[51] werden 4 g (26 mmol) **81** in Methanol vorgelegt und 4.4 mg ($5.2 \cdot 10^{-5}$ mmol) Ruthenium-Katalysator ((*R*)-Ru(OAc)₂(BINAP)) zugegeben und im Autoklaven bei 20°C 5h gerührt und anschließend bei 80 °C weitere 4h. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Magnetresonananzaufklärung ergab, dass bei dieser Reaktion ausschließlich die terminale Doppelbindung hydriert wurde, nicht aber die interne.



6.4.4 (2S,5R)-2-Isopropyl-1,5-dimethyl-cyclohexanol (**159** und **160**)

Nach einer Vorschrift von ISHMURATOV^[100] werden 900 mg (35 mmol) Magnesiumspäne in 10 mL Diethylether vorgelegt und etwas von 5.43 g (35 mmol) Methyljodid zugetropft. Anschließend wird vorsichtig erwärmt, bis die Lösung selbstständig anfängt zu sieden. Das verbleibende Methyljodid wird so zugetropft, dass die Reaktionslösung stetig siedet. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wird noch 1 h unter Rückfluß erhitzt und nach Zugabe von 5.85 g (38 mmol) (-)-Menthon (**61**) 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Bevor mit Wasser hydrolisiert wird, wird die Lösung auf 0°C gebracht und nach Hydrolyse 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es wird ein Lösungsmittelgemisch im Verhältnis Pentan/Diethylether von 19:1 verwendet. Es werden 4.0 g (23.6 mmol, 62%) eines Gemischs von **159** und **160** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.92



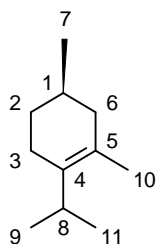
EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (3), 41 (10), 43 (18), 55 (7), 58 (4), 67 (7), 69 (7), 71 (7), 81 (6), 85 (100), 86 (6), 95 (8), 96 (6), 99 (5), 109 (5), 170 (5).

6.4.5 (4R)-2,4-Dimethyl-1-isopropylcyclohexen (**161**)

Nach einer Vorschrift von ISHMURATOV^[100] werden 700 mg (4.1 mmol) Mischung aus **159** und **160** mit 500 mg (5.5 mmol) Oxalsäure versetzt und 24 h bei 100°C gerührt und anschließend abkühlen gelassen. Dem Reaktionsgemisch werden 30 mL Hexan

zugegeben und anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Es wird außerdem mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, bevor über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt wird. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 29:1 aufgereinigt. Es werden 351 mg (2.3 mmol, 58%) von **161** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 29:1) = 0.36



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 2.83 (1H, dt, J = 13.8 Hz, J = 6.9 Hz, H-8), 2.09 - 2.37 (2H, m, H-3), 1.87 - 1.99 (2H, m, H-6), 1.55 - 1.68 (5H, m, H-1, 2, 10), 1.22 - 1.34 (1H, m, H-2), 0.89 - 0.95 (9H, m, H-7, 9, 11).

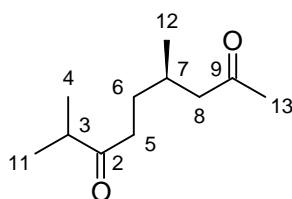
^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM- d) δ = 134.4 (C-4), 123.6 (C-5), 41.2 (C-6), 31.6 (C-2), 29.1 (C-1, 8), 23.4 (C-3), 21.9 (C-7), 20.7 (C-9), 20.3 (C-11), 18.6 (C-10).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (13), 41 (27), 43 (9), 53 (10), 55 (21), 65 (7), 67 (38), 69 (14), 77 (14), 79 (15), 81 (57), 82 (17), 91 (15), 93 (13), 95 (77), 96 (16), 108 (8), 109 (100), 110 (15), 137 (67), 138 (8), 152 (44).

6.4.6 (4R)-4,8-Dimethyl-2,7-nonandion (**162**)

Nach einer Vorschrift von ISHMURATOV^[100] werden 351 mg (2.3 mmol) **161** in Dichlormethan vorgelegt und 277 mg (4.6 mmol) konz. Essigsäure zugegeben. Es wird auf -2°C gekühlt und ein Ozon/Sauerstoffgemisch durch die Reaktion geleitet, bis sich die Lösung leicht blau verfärbt. Das restliche Ozon wird mit Stickstoff ausgetrieben, die

Lösung mit 30 mL Dichlormethan verdünnt und auf 10°C erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einer frisch hergestellten Lösung von NaBH(OAc)₃ versetzt und 12 h gerührt. Für die Herstellung von NaBH(OAc)₃ werden 402 mg (11 mmol) Natriumborhydrid in 20 mL Dichlormethan vorgelegt und 1.9 g (32 mmol) Eisessig zugegeben und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das gesamte Reaktionsgemisch wird wieder auf 10°C gekühlt und mit 1 M Natronlauge gequencht. Es wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 182 mg (0.99 mmol, 43%) Diketon **162** erhalten.
 R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.68



¹H NMR (200MHz, CHLOROFORM-d) δ = 2.23 - 2.73 (5H, m, H-3, 8, 5), 2.13 (3H, s, H-13), 1.87 - 2.10 (2H, m, H-6), 1.39 - 1.47 (1H, m, H-7), 1.09 (6H, d, J = 6.8 Hz, H-11, 4), 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-12).

¹³C NMR (50MHz, CHLOROFORM-d) δ = 214.5 (C-2), 208.5 (C-9), 51.0 (C-8), 40.8 (C-3), 37.8 (C-5), 30.4 (C-6, 7), 28.8 (C-13), 19.6 (C-12), 18.3 (C-11, 4).

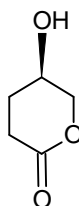
EIMS (70eV): m/z (%) = 41 (15), 43 (100), 55 (10), 71 (28), 86 (10), 95 (93), 96 (7), 98 (16), 123 (15), 126 (12), 141 (8).

6.4.7 (*R*)-4-Methylpentanolid (**163**)

Nach einer Vorschrift von ISHMURATOV^[100] werden 182 mg (0.99 mmol) **162** mit 2.16 g (10.8 mL) 30%-iger Schwefelsäure versetzt und auf 5°C abgekühlt. Das Gemisch wird tropfenweise mit einer Mischung aus 1.04 g (3.9 mmol) Kaliumperoxodisulfat und 1.76 mL Wasser versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und 48 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben, die Phasen werden getrennt und die

wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 29:1 säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Es werden 40 mg (0.35 mmol, 35%) Produkt **163** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 29:1) = 0.29



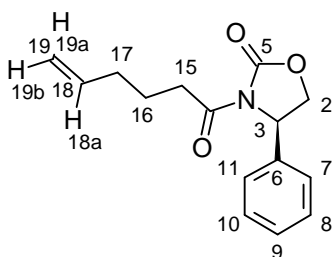
EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (22), 40 (5), 41 (38), 42 (85), 43 (15), 53 (5), 55 (53), 56 (100), 57 (5), 70 (27), 84 (28), 114 (18).

6.4.8 (S)-3-(5-Hexenyl)-4-phenyldihydrofuran-2(3H)-on (**140**)

Nach einer Vorschrift von SIEBUM^[94] werden 450 mg (4 mmol) 5-Hexensäure (**139**) in Tetrahydrofuran bei -78°C vorgelegt und 560 mg (5.5 mmol) Triethylamin sowie 730 mg (4.1 mmol) Pivaloylchlorid zugegeben. Es wird 10 min bei -78°C gerührt und weitere 30 min bei 0°C.

Parallel wird eine Lösung aus 3.6 ml *n*-Butyllithium in Hexan (1.6 M) zu einer Lösung aus 1 g (5.6 mmol) *S*-4-Phenyl-oxazolidinon in THF bei -78°C gegeben. Es wird 30 min gerührt und anschließend die lithiierte Oxazolidinonlösung bei -78°C zu Lösung 1 gegeben und ohne Kältebad über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ammoniumchlorid gequencht und mit TBME extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung werden 1.02 g (3.9 mmol, 98 %) von **140** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.25



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.23 - 7.47 (5H, m, H-11, 10, 9, 8, 7), 5.75 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.7 Hz, H-18a), 5.42 (1H, dd, J = 8.8 Hz, J = 3.8 Hz, H-3), 4.88 - 5.06 (2H, m, H-19a, 19b), 4.68 (1H, t, J = 8.7 Hz, H-2), 4.26 (1H, dd, J = 9.0 Hz, J = 3.7 Hz, H-2), 2.94 (2H, t, J = 7.4 Hz, H-15), 2.06 (2H, dt, J = 7.4 Hz, J = 7.0 Hz, H-17), 1.71 (2H, tt, J = 7.4 Hz, H-16).

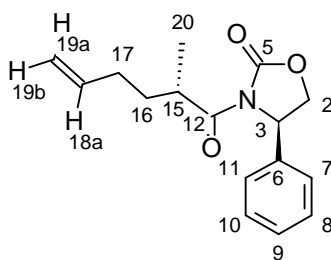
^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM- d) δ = 172.5 (C-12), 153.6 (C-5), 139.1 (C-6), 137.7 (C-18), 129.4 (C-9, 8, 10), 126.5 (C-7, 11), 115.2 (C-19), 68.9 (C-2), 58.2 (C-3), 33.8 (C-17, 15), 23.2 (C-16).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (17), 41 (45), 51 (13), 55 (30), 65 (10), 67 (11), 68 (9), 69 (33), 70 (12), 77 (46), 78 (13), 91 (55), 92 (12), 96 (14), 103 (23), 104 (100), 105 (20), 118 (95), 119 (26), 120 (49), 128 (11), 132 (21), 136 (41), 146 (14), 161 (12), 162 (19), 164 (40), 204 (10), 205 (67), 259 (79), 260 (14).

6.4.9 3-(2-Methyl-5-hexenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on (**141**)

Nach einer Vorschrift von SIEBUM^[94] werden bei -78°C eine Lösung aus 1.02 g (3.9 mmol) **140** in Tetrahydrofuran zu einer Lösung aus 4.2 mL (4.2 mmol) 1M Natriumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran gegeben und 30 min gerührt. Anschließend werden 2.7 g (19 mmol) Methyljodid zugegeben und weiter 4h bei -78°C gerührt. Es wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wird ein Lösungsmittelgemisch von Pentan/TBME 5:1 verwendet. Es werden 777 mg (2.8 mmol, 73 %) von **141** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.48



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7.07 - 7.34 (5H, m, H-11, 10, 9, 8, 7), 5.68 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.6 Hz, H-18a), 5.32 (1H, dd, J = 8.7 Hz, J = 3.8 Hz, H-3), 4.78 - 4.96 (2H, m, H-19a, 19b), 4.56 (1H, t, J = 8.8 Hz, H-2), 4.13 (1H, dd, J = 8.8 Hz, J = 3.8 Hz, H-2), 3.54 - 3.75 (1H, m, H-15), 1.89 - 2.04 (2H, m, J = 8.0 Hz, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, H-17), 1.26 - 1.83 (2H, m, H-16), 1.00 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-20).

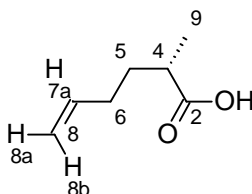
^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM- d) δ = 176.3 (C-12), 153.3 (C-5), 139.2 (C-6), 138.1 (C-18), 129.2 (C-10, 8), 128.6 (C-11, 7), 125.6 (C-9), 114.8 (C-19), 69.8 (C-2), 57.7 (C-3), 37.2 (C-15), 32.1 (C-16), 31.4 (C-17), 17.3 (C-20).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (10), 41 (26), 55 (34), 67 (10), 69 (17), 77 (24), 78 (7), 83 (13), 91 (15), 103 (13), 104 (69), 105 (21), 120 (33), 128 (7), 132 (17), 146 (9), 160 (8), 162 (9), 164 (37), 219 (100), 220 (14), 232 (8), 273 (9).

6.4.10 S-2-Methyl-5-hexensäure (142)

Nach einer Vorschrift von SIEBUM^[94] werden 777 mg (2.8 mmol) **141** in Tetrahydrofuran/Wasser 2:1 vorgelegt und es werden 1.3 mL (13 mmol) 30%-ige Wasserstoffperoxidlösung und 130 mg (3.1 mmol) Lithiumhydroxid-Monohydrat in Wasser zugegeben und bei 3 °C 2 h gerührt. Nach Zugabe von 3.15 g Natriumsulfit in Wasser wurde die Lösung weitere 15 min gerührt, bevor die Reaktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet und ein pH-Wert von 9-10 eingestellt wird. Das Tetrahydrofuran wird am Rotationsverdampfer entfernt und die verbliebene wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, um das abgespaltene Auxiliar zu erhalten.

Die wässrige Phase wird nun auf pH=1-2 gebracht und mit Diethylether extrahiert, um die Säure zu erhalten. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung wird aufgrund der Erfahrungen in vorhergehenden Versuchen verzichtet. Es werden 321 mg (2.5 mmol, 90 %) Säure **142** als Rohprodukt erhalten.



^1H NMR (200MHz, CHCl_3 -d) δ = 5.79 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.6 Hz, H-7a), 4.91 - 5.10 (2H, m, H-8a, 8b), 2.49 (1H, sxt, J = 7.0 Hz, H-4), 2.11 (2H, q, J = 7.2 Hz, H-6), 1.70 - 1.91 (1H, m, H-5), 1.41 - 1.61 (1H, m, H-5), 1.19 (3H, d, J = 7.2 Hz, H-9).

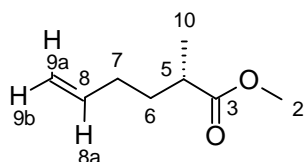
^{13}C NMR (50MHz, CHCl_3 -d) δ = 182.5 (C-2), 137.6 (C-7), 115.0 (C-8), 38.6 (C-4), 32.5 (C-5), 31.1 (C-6), 16.6 (C-9).

EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 41 (12), 45 (11), 55 (10), 56 (15), 73 (100), 74 (10), 75 (63), 130 (18), 131 (11), 143 (34), 146 (23), 185 (27), 200 (8).

6.4.11 2-(S)-Methyl-5-Hexensäuremethylester (**143**)

Nach der Vorschrift von DONDONI^[95] wird eine Lösung aus 2.4 mL (34 mmol) Acetylchlorid in Methanol 5 min gerührt, bevor 400 mg (3.1 mmol) **142** zugegeben werden. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis 150 mbar entfernt. Nach gaschromatographisch-massenspektrometrischen Messungen wird das Rohprodukt **143** mit 100% Reinheit erhalten.

R_f (Pentan/TBME 40:1) = 0.28



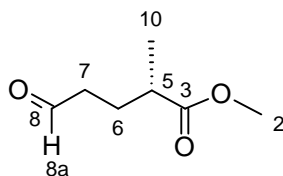
^1H NMR (200MHz, CHCl_3 -d) δ = 5.78 (1H, ddt, J = 17.1 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.6 Hz, H-8a), 4.92 - 5.09 (2H, m, H-9a, 9b), 3.68 (3H, s, H-2), 2.26 - 2.58 (1H, m, H-5), 1.97 - 2.16 (2H, m, H-7), 1.38 - 1.89 (2H, m, H-6), 1.16 (3H, d, J = 7.1 Hz, H-10).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (16), 40 (2), 41 (25), 42 (5), 43 (3), 45 (2), 51 (2), 53 (4), 54 (3), 55 (31), 56 (10), 57 (25), 58 (2), 59 (14), 67 (10), 68 (3), 69 (5), 73 (2), 81 (2), 82 (9), 83 (11), 87 (6), 88 (100), 89 (4), 101 (5), 110 (2), 111 (8), 142 (2).

6.4.12 2-(*S*)-Methyl-5-oxo-pentansäuremethylester (**50**)

Nach der Vorschrift von VARSEEV^[103] werden 188 mg (1.3 mmol) **143** in Wasser/Dioxan 1:3 vorgelegt und 1.13 g (5.2 mmol) Natriumperiodat sowie 18 mg (0.05 mmol) Kaliumosmat-Dihydrat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Dichlormethan/Wasser 2:1 zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer aufgrund hoher Flüchtigkeit bei 500 mbar entfernt. Nach gaschromatographischer Auswertung wurde das Rohprodukt **50** mit 100% Reinheit erhalten.

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.43



^1H NMR (200MHz, CHCl_3 -d) δ = 9.77 (1H, t, J = 1.4 Hz, H-8a), 3.68 (3H, s, H-2), 2.39 - 2.61 (3H, m, H-7, 5), 1.79 - 2.15 (2H, m, H-6), 1.19 (3H, br. d, J = 7.0 Hz, H-10).

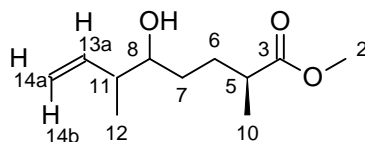
^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM- d) δ = 176.5 (C-3), 102.1 (C-8), 52.6 (C-2), 39.1 (C-5), 30.1 (C-7), 28.5 (C-6), 17.0 (C-10).

EIMS (70eV): m/z (%) = 33 (1), 39 (39), 41 (56), 42 (13), 43 (20), 53 (10), 55 (35), 56 (38), 57 (49), 59 (44), 67 (14), 69 (9), 73 (15), 84 (16), 85 (20), 87 (10), 88 (100), 101 (14), 112 (19), 113 (17).

6.4.13 (2S)-2,6-Dimethyl-5-hydroxy-7-octensäuremethylester (**62**)

Nach einer Vorschrift von NICOLAOU^[104] werden 417 mg (3.4 mmol) Chrom(II)chlorid und 1.3 mg (0.010 mmol) Nickel(II)chlorid in Dimethylformamid vorgelegt und 10 min im Ultraschall gerührt. Anschließend werden 1.26 g (7.0 mmol) Iodid **43** in Dichlormethan zugegeben und weitere 10 min im Ultraschall gerührt, bevor 505 mg (3.5 mmol) Aldehyd **50** zugegeben und 10 min im Ultraschallbad gerührt werden. Es wird mit Wasser gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 5:1 aufgereinigt. Es werden 23 mg (0.12 mmol, 3%) Produkt **62** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.36



^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.68 - 5.83 (1H, m, H-13a), 5.05 - 5.14 (2H, m, H-14b, 14a), 3.67 - 3.68 (3H, m, H-2), 3.34 - 3.51 (1H, m, H-8), 2.40 - 2.53 (1H, m, H-5), 2.24 (1H, s, H-11), 1.30 - 1.90 (4H, m, H-6, 7), 1.17 (3H, dd, J = 7.0 Hz, J = 1.3 Hz, H-12), 1.02 (3H, dt, J = 6.8 Hz, J = 1.1 Hz, H-10).

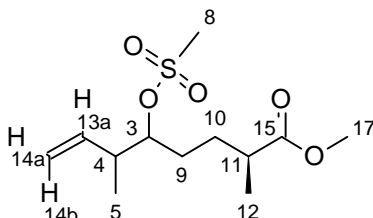
^{13}C NMR (101MHz, CHLOROFORM- d) δ = 177.1 (C-3), 140.5 (C-13), 115.8 (C-14), 74.4 (C-8), 51.5 (C-2), 43.8 (C-11), 39.3 (C-5), 31.6 (C-7), 30.0 (C-6), 17.2 (C-10), 16.2 (C-12).

EIMS (70eV): m/z (%) = 40 (2), 41 (15), 43 (10), 45 (20), 47 (6), 53 (8), 55 (41), 56 (6), 57 (8), 59 (53), 60 (4), 61 (5), 67 (11), 69 (5), 71 (14), 73 (100), 74 (9), 75 (31), 76 (2), 77 (4), 79 (4), 81 (7), 85 (18), 88 (3), 89 (7), 91 (3), 93 (2), 95 (5), 99 (20), 101 (28), 113 (13), 116 (7), 123 (5), 127 (33), 129 (77), 130 (9), 131 (4), 157 (31), 158 (4), 159 (7), 185 (51), 186 (7), 217 (70), 218 (11), 219 (4), 225 (5), 257 (2).

6.4.14 (2S)-2,6-Dimethyl-5-mesyl-7-octensäuremethylester (145)

Nach der Vorschrift von WROBLEWSKI^[105] werden zu einer Lösung aus 23 mg (0.12 mmol) **62** in Dichlormethan 34.5 mg (0.35 mmol) Triethylamin gegeben und auf 0°C gebracht. Anschließend werden 26.5 mg (0.23 mmol) Mesylchlorid zugegeben und 30 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgearbeitet. Es wird als Laufmittel ein Lösungsmittelgemisch von Pentan/TBME 3:1 verwendet. Es werden 18 mg (0.065 mmol, 56 %) von **145** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.39



¹H NMR (200MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.61 - 5.89 (1H, m, H-13a), 5.04 - 5.21 (2H, m, H-14b, 14a), 4.56 - 4.69 (1H, m, H-3), 3.67 (3H, s, H-17), 3.02 (3H, s, H-8), 2.37 - 2.69 (2H, m, H-11, 4), 1.46 - 1.86 (4H, m, H-10, 9), 1.17 (3H, d, J = 7.1 Hz, H-5), 1.06 - 1.12 (3H, m, J = 6.9 Hz, J = 1.6 Hz, J = 1.6 Hz, H-12).

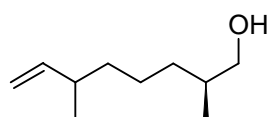
¹³C NMR (50MHz, CHLOROFORM-d) δ = 177.6 (C-15), 138.5 (C-13), 117.3 (C-14), 86.6 (C-3), 52.2 (C-17), 41.9 (C-4), 39.8 (C-8, 11), 29.7 (C-10, 9), 17.8 (C-5), 15.4 (C-12).

EIMS (70eV): m/z (%) = 77 (3), 91 (6), 119 (7), 149 (4), 154 (6), 158 (6), 164 (3), 165 (7), 177 (3), 195 (3), 195 (6), 209 (2), 239 (2), 253 (100), 254 (23), 255 (11), 256 (3), 269 (11).

6.4.15 (2S)-2,6-Dimethyl-7-octenol (64)

Nach einer Vorschrift im ORGANIKUM^[106] werden 2.7 mg (0.072 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether vorgelegt und 18 mg (0.065 mmol) **145** in Diethylether langsam zugetropft. Es wird 10 min bei Raumtemperatur und 20 min unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird mit Wasser hydrolysiert und 10%-ige Schwefelsäure zugegeben, bis sich der gebildete Feststoff gelöst hat. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit TBME extrahiert und die organische Phase anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 3:1 werden 1 mg ($6.4 \cdot 10^{-6}$ mol, 10%) Alkohol **64** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.50

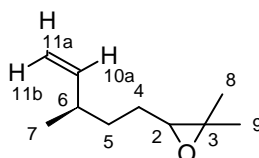


6.4.16 6,7-Epoxy-citronellen (182)

Nach einer Vorschrift von DODD^[111] werden 500 mg (3.6 mmol) (-)- β -Citronellen (**79**) in Dichlormethan vorgelegt und mit Hilfe eines Aceton/flüssigen Stickstoff-Bades auf -40°C gekühlt. Daraufhin werden 297 mg (3.6 mmol) Natriumacetat zugegeben und anschließend portionsweise *meta*-Chlorperbenzoesäure. Es wird 30 min bei -40°C und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die über

Magnesiumsulfat getrocknete Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet. Es werden 283 mg (1.8 mmol, 51 %) Epoxid **182** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.17



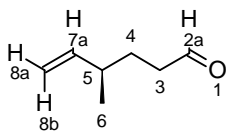
^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.61 - 5.76 (1H, m, H-10a), 4.89 - 5.02 (2H, m, H-11b, 11a), 2.68 - 2.74 (1H, m, H-2), 2.06 - 2.26 (1H, m, H-6), 1.32 - 1.73 (4H, m, H-5, 4), 1.28 (6H, d, J = 14.4 Hz, H-9, 8), 1.02 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-7).

EIMS (70eV): m/z (%) = 37 (2), 39 (83), 40 (17), 41 (100), 42 (17), 43 (49), 51 (12), 53 (30), 54 (16), 55 (72), 56 (10), 57 (9), 59 (18), 65 (8), 67 (27), 68 (15), 69 (27), 71 (14), 72 (7), 77 (9), 79 (13), 81 (37), 83 (10), 91 (8), 93 (9), 136 (2), 154 (1).

6.4.17 (*R*)-4-Methyl-5-hexenal (**183**)

Nach einer Vorschrift von DODD^[111] werden 283 mg (1.8 mmol) **182** in Dioxan/Wasser bei 0°C vorgelegt und über 30 min 433 mg (2.0 mmol) Natriumperiodat zugegeben. Anschließend wird 1h gerührt, bevor mit Wasser gequencht wird. Die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Da das Produkt sehr flüchtig ist, konnte nicht bis zur Trockene eingeeengt werden.

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.33



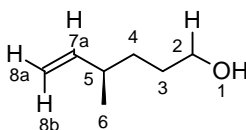
^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.69 (1H, ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.7 Hz, H-7a), 4.84 - 5.04 (2H, m, H-8b, 8a), 2.14 (1H, dt, J = 14.0 Hz, J = 6.9 Hz, H-5), 1.48 - 1.70 (2H, m, H-3), 1.27 - 1.42 (2H, m, H-4), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-6).

EIMS (70eV): m/z (%) = 38 (8), 39 (70), 40 (13), 41 (74), 42 (14), 43 (13), 50 (9), 51 (12), 53 (33), 54 (10), 55 (100), 56 (20), 57 (9), 67 (55), 68 (64), 69 (18), 70 (9), 79 (23), 83 (17), 84 (10), 94 (9), 97 (10).

6.4.18 (*R*)-4-Methyl-5-hexenol (**184**)

Nach der Vorschrift im ORGANIKUM^[106] werden 27 mL (27 mmol) einer 1M Lithiumaluminiumhydridlösung vorgelegt und das gesamte Aldehyd **183** bei 0°C in Diethylether zugegeben.^[70] Anschließend wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt, bevor das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig durch Zugabe von Wasser hydrolysiert wird. Der entstandene Feststoff wird mit 10%-iger Schwefelsäurelösung gelöst und die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem Gradientensystem von 0-100% TBME bzw. 100-0% Pentan aufgereinigt und es werden 121 mg (1,1 mmol, 59 % über 2 Stufen) Alkohol **184** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.13



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.59 (1H, ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.7 Hz, H-7a), 4.82 - 5.04 (2H, m, H-8a, 8b), 3.99 (2H, dt, J = 8.3 Hz, J = 6.4 Hz, H-2), 2.07 (1H, quin, J = 7.0 Hz, H-5), 1.52 - 1.72 (2H, m, H-4), 1.25 - 1.42 (2H, m, H-3), 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz, H-6).

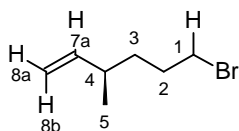
EIMS (70eV): m/z (%) = 37 (4), 38 (8), 39 (100), 40 (17), 41 (62), 42 (15), 43 (25), 44 (10), 50 (16), 51 (22), 52 (10), 53 (44), 54 (23), 55 (68), 56 (11), 57 (16), 65 (7), 67 (28), 68 (26), 69 (6), 70 (18), 71 (7), 77 (3), 79 (9), 81 (39), 96 (2).

6.4.19 (*R*)-3-Methyl-6-bromhexen (**185**)

Nach einer Vorschrift von NOLLER^[77] werden 121 mg (1.1 mmol) des Alkohols **184** in Diethylether vorgelegt und mittels Eis/Natriumchlorid-Bad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 96 mg (33 μL , 0.35 mmol) Phosphortribromid zugetropft und 2h bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Quenching mit Wasser, Extraktion mit TBME und Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch von Pentan/TBME 60:1 aufgereinigt. Es werden 129 mg (0.73 mmol, 66 %) Bromid **185** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 60:1) = 0.66

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.84



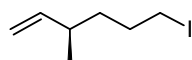
^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.69 (1H, ddd, J = 17.4 Hz, J = 10.0 Hz, J = 7.7 Hz, H-7a), 4.87 - 5.03 (2H, m, H-8a, 8b), 3.63 (2H, t, J = 6.4 Hz, H-1), 2.14 (1H, quin, J = 6.8 Hz, H-4), 1.48 - 1.65 (2H, m, H-2), 1.27 - 1.42 (2H, m, H-3), 1.01 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-5).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (49), 40 (9), 41 (68), 42 (9), 51 (7), 53 (18), 54 (10), 55 (100), 56 (12), 67 (10), 69 (40), 70 (72), 79 (6), 81 (12), 83 (7), 97 (11), 107 (2), 109 (2), 119 (1), 121 (1), 148 (1), 150 (1), 176 (1), 178 (1).

6.4.20 (*R*)-3-Methyl-6-iodhexen (**58**)

Nach einer Vorschrift von SCHLOSSER^[112] werden 400 mg (2.3 mmol) Bromid **185** in trockenem Aceton vorgelegt, 68 mg (4.5 mmol) Natriumiodid zugegeben und 1 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird filtriert, mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit Pentan verdünnt. Es wird mit gestättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei 500 mbar eingengt. Gaschromatographische Untersuchungen ergaben das Rohprodukt **58** mit 100% Reinheit.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.93



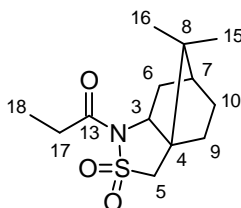
EIMS (70eV): m/z (%) = 37 (1), 39 (33), 40 (6), 41 (43), 42 (6), 51 (6), 53 (18), 54 (8), 55 (100), 56 (5), 67 (11), 69 (27), 79 (6), 81 (7), 97 (81), 98 (6), 127 (33), 128 (13), 141 (9), 155 (15), 224 (6).

6.4.21 1-((3*aR*,6*S*)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidohexahydro-1*H*-3*a*,6-methanbenzo[*c*]isothiazol-1-yl)propan-1-on (**59**)

Nach einer Vorschrift von VANDEWALLE^[113] einer Lösung aus 56 mg (1.4 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) in Toluol werden 200 mg (0.93 mmol) (1*R*)-(+)-

2,10-Camphorsultam (**186**) in Toluol bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 1.5 h Rühren werden 0.24 mL (1.9 mmol) Propionsäurechlorid (**187**) zugegeben und weitere 3 h gerührt. Es wird mit Wasser gequenchet, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan /TBME 5:1 aufgereinigt. Es werden 234 mg (0.86 mmol, 93 %) von **59** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.24



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.86 (1H, dd, J = 7.3 Hz, J = 5.3 Hz, H-3), 3.46 (2H, d, J = 3.8 Hz, H-5), 2.75 (2H, qd, J = 7.3 Hz, J = 1.5 Hz, H-17), 2.06 - 2.15 (2H, m, H-6), 1.81 - 1.96 (3H, m, H-9, 7), 1.32 - 1.45 (2H, m, H-10), 1.11 - 1.17 (6H, m, H-18, 16), 0.97 (3H, s, H-15).

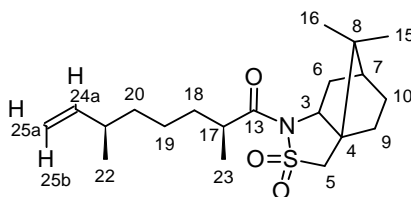
EIMS (70eV): m/z (%) = 53 (15), 55 (12), 56 (6), 57 (100), 65 (11), 67 (17), 77 (15), 79 (16), 80 (7), 91 (18), 93 (14), 94 (9), 107 (7), 108 (12), 119 (7), 134 (20), 135 (10), 136 (9), 150 (4), 151 (6), 164 (3), 178 (3), 192 (5), 216 (1), 271 (1).

6.4.22 (2*S*,6*R*)-1-((3*aR*,6*S*)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidohexahydro-1*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1-yl)-2,6-Dimethyloct-7-en-1-on (**57**)

Nach einer Vorschrift von OPPOLZER^[110] werden 100 mg (0.37 mmol) **59** in Tetrahydrofuran bei -78°C vorgelegt und langsam 68 mg (0.37 mL, 0.37 mmol) Natriumhexamethyldisilan (1M in THF) zugegeben und 1h gerührt. Anschließend werden bei -78°C 248 mg (1.1 mmol) Iodid **58** zugegeben und langsam auf 5°C erwärmt. Es wird weitere 5 h bei 5 °C gerührt, bevor mit Wasser gequenchet, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an

Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 2:1 aufgereinigt. Es werden 9 mg ($2.5 \cdot 10^{-5}$ mol, 6.6 %) Produkt **57** erhalten. Die Messung am Hochauflösungsmassenspektrometer ergab einen Massenpeak von $m/z=390.21$ was dem Natriumaddukt des Produktes entspricht (Abb. 79).

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.63



^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.53 - 5.63 (1H, m, H-24a), 4.79 - 4.91 (2H, m, H-25b, 25a), 3.82 (1H, dd, J = 7.4 Hz, J = 5.2 Hz, H-3), 3.40 (2H, dd, J = 41.4 Hz, J = 13.6 Hz, H-5), 2.98 - 3.05 (1H, m, H-4), 2.67 (1H, dqd, J = 13.4 Hz, J = 6.6 Hz, J = 3.0 Hz, H-17), 1.51 - 2.21 (8H, m, H-18, 9, 21, 6, 7), 1.14 - 1.42 (6H, m, H-20, 19, 10), 1.08 (2H, d, J = 6.6 Hz, H-16), 1.08 (3H, d, J = 14.8 Hz, H-23), 0.90 (3H, dd, J = 23.4 Hz, J = 6.8 Hz, H-15), 0.88 (3H, d, J = 32.6 Hz, H-22).

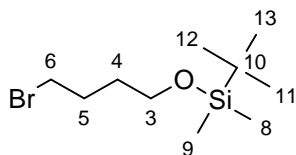
^{13}C NMR (151MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 176.7 (C-13), 144.4 (C-24), 112.7 (C-25), 65.3 (C-3), 53.2 (C-5), 47.8 (C-4, 8), 44.7 (C-7), 39.9 (C-17), 38.6 (C-6), 37.6 (C-21), 35.9 (C-20), 34.1 (C-18), 32.6 (C-9), 26.7 (C-19), 25.2 (C-10), 20.3 (C-22), 20.2 (C-23), 20.0 (C-16), 19.9 (C-15).

6.4.23 (4-Bromobutoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**54**)

Nach einer Vorschrift von NICOLAOU^[69] werden zu einer Lösung aus 980 mg (6.5 mmol) 4-Brombutanol in Dimethylformamid 1.32 g (19 mmol) Imidazol und 2.5 g (9.5 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluoro-methanesulfonat gegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit Ammoniumchloridlösung gequencht, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels am

Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Das Verhältnis des Laufmittelgemisches betrug Pentan/TBME 19:1. Es werden 1.54 g (5.79 mmol, 89%) von **54** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.60



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ = 3.59 (2H, t, J = 6.2 Hz, H-3), 3.40 (2H, t, J = 6.8 Hz, H-6), 1.55 - 1.95 (4H, m, H-4, 5), 0.84 (9H, t, J = 3.1 Hz, H-12, 13, 11), 0.00 (6H, t, J = 3.1 Hz, H-8, 9).

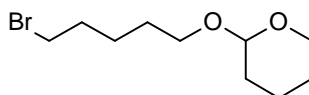
^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM- d) δ = 62.2 (C-3), 33.9 (C-6), 31.3 (C-4), 29.4 (C-5), 25.7 (C-12, 13, 11), 18.3 (C-10), -5.3 (C-9, 8).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (26), 41 (58), 43 (15), 45 (21), 47 (14), 55 (48), 57 (33), 58 (17), 59 (30), 73 (27), 75 (53), 101 (16), 137 (64), 139 (65), 167 (100), 168 (11), 169 (99), 209 (21), 211 (22).

6.4.24 2-(4-Bromobutoxy)tetrahydro-2H-pyran

Nach einer Vorschrift von BERNADY^[175] wird zu einer Lösung aus 300 mg (2.0 mmol) 1-Brombutanol in Dichlormethan 825 mg (10 mmol) Dihdropyran sowie 3.8 mg (0.020 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben. Es wird bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Verhältnis des Laufmittelgemisches betrug Pentan/TBME 19:1. Es wurden 160 mg (0.68 mmol, 35 %) erhalten.

R_f (Pentan/TBME 19:1) = 0.79

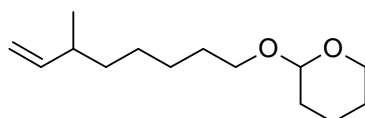


EIMS (70eV): m/z (%) = 38 (11), 39 (85), 40 (15), 41 (92), 42 (28), 43 (25), 44 (8), 50 (11), 51 (10), 53 (17), 55 (100), 56 (24), 57 (15), 67 (8), 84 (9), 85 (51), 93 (9), 95 (9), 135 (28), 137 (26).

6.4.25 2-((6-Methyloct-7-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-Pyran

Zu einer Suspension aus 25 mg (1.0 mmol) Magnesiumspäne in Tetrahydrofuran werden in Anlehnung an eine Vorschrift von CHARETTE und LEBEL^[177] langsam 160 mg (0.68 mmol) 6522 gegeben und solange vorsichtig erhitzt, bis die Reaktion selbständig siedet. Die Reaktion wird gerührt bis keine Blasenbildung mehr sichtbar ist. Das entstandene Grignardreagenz wird nun zu einer eisgekühlten Lösung aus 647 mg (3.3 mmol) 1-Iod-2-methyl-4-penten und 0.1 mL (0.10 mmol) 1M Lithiumtetrachlorocupratlösung in Tetrahydrofuran gegeben. Anschließend wird 1.5 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird 1 mL konz. Salzsäure zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden gaschromatographisch-massenspektrometrisch 44% (GC) Produkt identifiziert.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.46



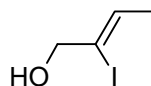
EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (49), 41 (49), 42 (12), 43 (23), 50 (15), 53 (16), 55 (55), 56 (20), 57 (19), 67 (21), 69 (19), 84 (18), 85 (100), 101 (22), 229 (14).

6.5 Synthesen zu Nozaki-Hiyama-Kishi

6.5.1 3-Iod-2-hexenol (214)

Nach der Vorschrift von NICOLAOU^[104] wird eine Lösung aus 1 mL (1.3 mmol) 2-Pentin-1-ol in Diethylether auf -78 °C gekühlt und es werden 5 mL (1.7 mmol) Natriumbis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid zugegeben. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur gebracht und 24 h gerührt. Anschließend wird wieder auf -78 °C gebracht und es werden 4.8 g Iod (37.8 mmol) in 40 mL Diethylether tropfenweise über einen Zeitraum von 1 h zugegeben. Die Lösung wird über 3 h auf Raumtemperatur gebracht. Zur Aufarbeitung werden 50 mL Natriumdithionitlösung, 20 mL Ammoniumchloridlösung und 20 mL Rochelles Salz (Kalium-Natriumtartrat-tetrahydrat) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach gaschromatographisch-massenspektrometrischer Auswertung ergibt sich eine Reinheit von 89%.

R_f (Pentan/TBME 40:1) = 0.55

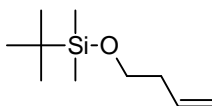


EIMS (70eV): m/z (%) = 50 (10), 51 (13), 53 (24), 54 (9), 55 (59), 56 (8), 57 (48), 65 (19), 67 (90), 68 (8), 69 (7), 83 (11), 85 (100), 127 (19), 128 (7), 212 (39).

6.5.2 (But-3-en-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (98)

Nach der Vorschrift von NICOLAOU^[69] werden zu einer Lösung aus 403 mg (5.6 mmol) 3-Butenol (**97**) in Dichlormethan 1.8 mg (17 mmol) 2,6-Lutidin und 3.85 g (15 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequench und mit TBME extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer restlos entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Das Laufmittelgemischverhältnis beträgt Pentan/TBME 40:1. Es werden 604 mg (3.25 mmol, 58 %) von **98** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 40:1) = 0.76



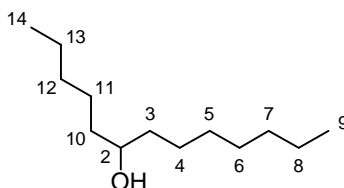
EIMS (70eV): m/z (%) = 37 (1), 39 (52), 41 (100), 42 (12), 43 (16), 45 (20), 47 (14), 53 (8), 55 (14), 57 (44), 58 (26), 59 (34), 73 (37), 75 (39), 88 (15), 89 (19), 99 (45), 101 (97), 102 (10), 129 (57).

6.5.3 7-Tridecanol (**212**)

In Anlehnung an die Vorschrift von NICOLAOU^[125] werden 683 mg (5.6 mmol) Chrom(II)chlorid und 5 mg (0.039 mmol) Nickel(II)chlorid in 10 mL Dimethylformamid vorgelegt und 10 min gerührt. Anschließend werden 645 mg (5.6 mmol) Heptanal (**207**) und 424 mg (0.9 mmol) Hexyliodid (**211**) zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur im Ultraschallbad gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit TBME verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Gradientenprogramm von 100% Pentan zu 100% TBME in 19 min aufgereinigt. Es werden 115 mg (0.58 mmol, 64 %) von **212** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.57

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.46



¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.58 (1H, ttd, J = 7.0 Hz, J = 4.6 Hz, J = 3.2 Hz, H-2), 1.21 - 1.52 (20H, m, H-8, 7, 6, 5, 4, 3, 10, 11, 12, 13), 0.88 (6H, t, J = 7.0 Hz, H-14, 9), -1.11 - 5.22 (30H, m, M04).

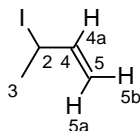
¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 72.1 (C-2), 37.5 (C-8, 3), 31.6 (C-12, 6), 29.4 (C-11, 5), 25.2 (C-10, 4), 22.6 (C-13, 7), 14.1 (C-14, 9).

EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 55 (12), 56 (2), 57 (2), 59 (3), 61 (3), 69 (4), 73 (39), 74 (4), 75 (27), 76 (2), 97 (6), 101 (4), 103 (13), 129 (4), 187 (100), 188 (17), 189 (5), 257 (3).

6.5.4 3-Iod-1-buten (49)

Nach der Vorschrift von SCHLOSSER^[112] werden 5.2 g (35 mmol) Natriumiodid in Aceton vorgelegt und 1.56 g (17.3 mmol) 3-Chlor-1-buten zugegeben. Anschließend wird auf 70 °C erhitzt und 12 h gerührt. Es wird durch einen Faltenfilter filtriert und mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Hexan extrahiert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, bevor mit Aktivkohle versetzt und filtriert wird. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung am Rotationsverdampfer bei ca. 500 mbar eingengt. Da das Iodid sehr flüchtig ist, konnte nicht bis zur Trockene eingengt werden. Die gaschromatographisch-massenspektrometrische Auswertung ergab eine Reinheit von 100%.

R_f (Pentan/TBME 40:1) = 0.55



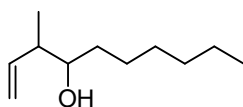
^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.90 (1H, dd, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, H-4a), 5.64 - 5.77 (1H, m, H-2), 5.20 (1H, dt, J = 17.2 Hz, J = 1.4 Hz, H-5a), 5.04 (1H, dt, J = 10.4 Hz, J = 1.4 Hz, H-5b), 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-3).

^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM- d) δ = 129.9 (C-4), 129.0 (C-5), 17.6 (C-3), 6.9 (C-2).

EIMS (70eV): m/z (%) = 50 (4), 51 (4), 52 (2), 53 (11), 54 (7), 55 (100), 56 (4), 127 (9), 128 (1), 141 (0), 182 (3).

6.5.5 3-Methyl-1-decen-4-ol (213)

In Anlehnung an die Vorschriften von HARGADEN^[132] und NICOLAOU^[125] werden 16 mg (0.10 mmol) Chrom(III)chloride zu einer Lösung aus 160 mg (2.9 mmol) Mangan in DMF gegeben und 10 min im Ultraschallbad gerührt. Anschließend werden 90 mg (0.79 mmol) Heptanal und 111 mg (0.61 mmol) 3-Iod-1-buten zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur im Ultraschallbad gerührt. Es wird mit Wasser gequenchet, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt und das Rohprodukt gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Dabei ergab sich ein Anteil des Produktes von 3.5 %. Es wurde nicht weiter aufgearbeitet.

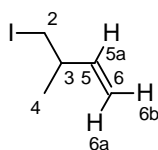


EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 53 (3), 55 (27), 59 (9), 61 (3), 67 (3), 69 (4), 73 (100), 74 (9), 75 (23), 85 (4), 91 (3), 97 (12), 101 (6), 103 (27), 113 (4), 129 (3), 157 (14), 187 (69), 188 (11), 189 (4), 227 (5).

6.5.6 4-Iod-3-methyl-1-buten (100)

Nach einer Vorschrift von DICKSCHAT^[176] werden 786 mg (3mmol) Triphenylphosphin und 204 mg (3mmol) Imidazol in Acetonitril/Diethylether 1:3 vorgelegt und 762 mg (3mmol) Iod zugegeben. Es wird 20 min gerührt bevor 258 mg (3mmol) 2-Methyl-3-buten-1-ol (**99**) zugegeben wird. Es wird 15 min gerührt und anschließend mit Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und es wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei 800 mbar am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Kühlschrank unter Lichtausschluss gelagert. Es werden 323 mg (1.65 mmol, 55 %) Iodid **100** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.92



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.66 - 5.78 (1H, m, H-5a), 5.01 - 5.12 (2H, m, H-6a, 6b), 3.11 - 3.24 (2H, m, H-2), 2.32 - 2.43 (1H, m, H-3), 1.13 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-4).

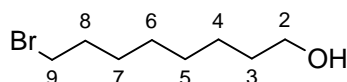
EIMS (70eV): m/z (%) = 37 (1), 38 (3), 39 (25), 40 (4), 41 (65), 42 (4), 50 (4), 51 (5), 53 (13), 54 (7), 55 (5), 67 (8), 69 (100), 70 (5), 127 (22), 128 (4), 141 (4), 196 (3).

6.6 Synthesen zu Verbindung 218

6.6.1 8-Bromooctanol (221)

Nach einer Vorschrift aus dem ORGANIKUM^[106] werden 5 mL (5.0 mmol) 1M Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether vorgelegt und 1 g (4.5 mmol) 8-Bromooctansäure (**220**) zugetropft und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 30 min unter Rückfluß gekocht, bevor vorsichtig überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser hydrolysiert wird. Sobald keine Gasentwicklung mehr sichtbar ist, wird der entstandene Feststoff mit 10%-iger Schwefelsäurelösung gelöst. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und selbige mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedunstet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Pentan/TBME (5:1) aufgereinigt und es werden 309 mg (2.4 mmol, 69 %) des Alkohols **221** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.22



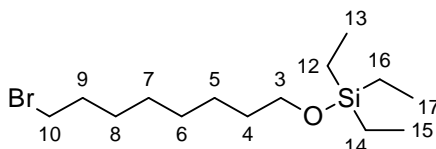
^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.64 (2H, t, J = 6.4 Hz, H-2), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz, H-9), 1.86 (2H, quin, J = 6.8 Hz, H-8), 1.31 - 1.60 (10H, m, H-3, 4, 5, 6, 7).

^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM- d) δ = 63.0 (C-2), 34.0 (C-9), 32.7 (C-8, 3), 29.2 (C-5), 28.7 (C-6), 28.1 (C-7), 25.6 (C-4).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (70), 40 (13), 41 (100), 42 (23), 43 (24), 53 (17), 55 (77), 56 (12), 67 (21), 68 (16), 69 (47), 81 (12), 82 (12), 83 (25), 162 (11), 164 (10).

6.6.2 (8-Bromooctyloxy)triethylsilan (**222**)

Nach OPPOLZER^[138] werden zu einer Lösung aus 500 mg (2.4 mmol) **221** und 197 mg (2.9 mmol) Imidazol in Dimethylformamid werden bei 5 °C tropfenweise 397 mg (2.6 mmol) Chlorotriethylsilan gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit eisgekühltem Wasser gequenchet. Die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert und die Organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Das Laufmittelgemisch setzt sich aus Pentan/TBME (9:1) zusammen. Es werden 64% von **222** erhalten, wobei gaschromatographisch zu erkennen ist, dass sich als Nebenreaktion das entsprechende Chlorisomer gebildet hat.

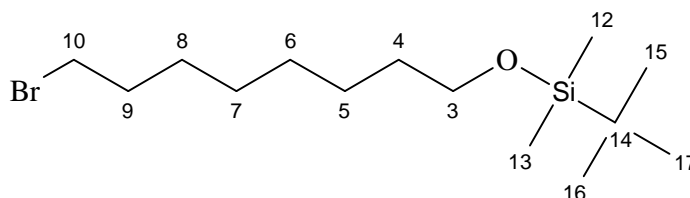


EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (12), 41 (40), 43 (40), 47 (11), 55 (53), 59 (14), 69 (100), 75 (25), 87 (17), 101 (14), 103 (12), 111 (25), 115 (14), 129 (13), 167 (17), 169 (12).

6.6.3 (8-Bromooctyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**223**)

Nach einer Vorschrift von NICOLAOU^[69] werden zu einer Lösung aus 500 mg (2.4 mmol) 8-Bromooctanol in Dichlormethan werden 770 mg (7.2 mmol) 2,6-Lutidin und 1.65 g (6.2 mmol) *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluoro-methansulfonat gegeben und 30 min bei 0 °C

gerührt. Anschließend wird mit Ammoniumchloridlösung gequenchet, mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es wurden 302 mg (0.94 mmol, 39%) von **223** erhalten.



¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-3), 3.36 (2H, t, J = 6.9 Hz, H-10), 1.81 (2H, quin, J = 7.2 Hz, H-9), 1.42 - 1.51 (2H, m, H-4), 1.22 - 1.41 (8H, m, H-8, 7, 6, 5), 0.85 (9H, s, H-16, 17, 15), 0.00 (6H, s, H-13, 12).

¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 63.1 (C-3), 34.0 (C-10), 33.0 (C-4, 9), 29.3 (C-6), 28.7 (C-7), 28.1 (C-8), 26.0 (C-16, 17, 15), 25.7 (C-5), 18.4 (C-14), -5.3 (C-12, 13).

EIMS (70eV): m/z (%) = 53 (1), 55 (36), 57 (7), 59 (6), 69 (100), 70 (6), 73 (11), 75 (21), 83 (4), 111 (10), 137 (6), 139 (7), 167 (6), 169 (6).

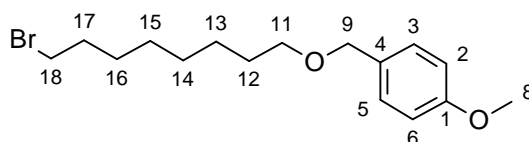
6.6.4 ((8-Bromooctyloxy)methyl)-4-methoxybenzen (**224**)

Nach einer Vorschrift von YOSHINO^[178] werden zu einer Lösung aus 69 mg (1.7 mmol) 60%-igem Natriumhydrid in Mineralöl gelöst in Dimethylformamid bei 0 °C 395 mg (1.9 mmol) 8-Bromooctanol gegeben und 15 min gerührt. Anschließend werden 272 mg (1.7 mmol) *p*-Methoxybenzylchlorid zugegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Ammoniumchlorid gequenchet und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 9:1 aufgereinigt. Es wurden 1.9 mg (5.6 mmol, 3.3 %) von **224**

erhalten. In gaschromatographischen Untersuchungen wurden außerdem große Mengen des Eduktes sowie *p*-Methoxybenzylalkohol identifiziert.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.72

R_f (Pentan/TBME 3:1) = 0.81



^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7.21 - 7.31 (2H, m, H-5, 3), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-6, 2), 4.43 (2H, s, H-9), 3.80 (3H, s, H-8), 3.41 (4H, q, J = 6.7 Hz, H-18, 11), 1.73 - 1.94 (2H, m, H-17), 1.58 (2H, d, J = 4.8 Hz, H-12), 1.23 - 1.49 (8H, m, H-13, 14, 15, 16).

^{13}C NMR (50MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 159.1 (C-1), 130.8 (C-4), 129.2 (C-5, 3), 113.7 (C-6, 2), 72.5 (C-9), 70.1 (C-11), 55.3 (C-8), 34.0 (C-18), 32.8 (C-17), 29.7 (C-14), 29.2 (C-12), 28.7 (C-15), 28.1 (C-16), 26.1 (C-13).

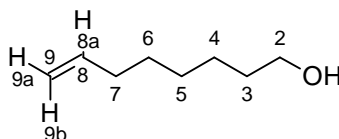
EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (5), 41 (11), 55 (6), 77 (8), 78 (9), 107 (5), 109 (5), 121 (100), 122 (23), 135 (4), 137 (7), 328 (4), 330 (4).

6.6.5 7-Octenol (227)

Nach einer Vorschrift aus dem ORGANIKUM^[106] werden 3.8 mL (3.9 mmol) 1M Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether vorgelegt und anschließend 500 mg (3.5 mmol) 7-Octensäure (**226**) langsam zugetropft. Anschließend wird 20 min unter Rückfluß gekocht bevor das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Wasser hydrolysiert wird. Der sich bildende Feststoff wird mit 10%-iger Schwefelsäurelösung gelöst, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit

einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 5:1 aufgereinigt. Es werden 309 mg (2.4 mmol, 69 %) Alkohol **227** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.22



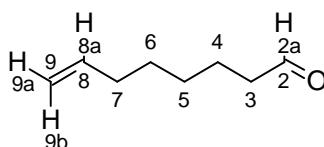
^1H NMR (200MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.70 - 5.93 (1H, m, H-8a), 4.87 - 5.07 (2H, m, H-9b, 9a), 3.63 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-2), 2.05 (2H, q, J = 7.0 Hz, H-7), 1.29 - 1.66 (8H, m, H-3, 4, 5, 6).

EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 39 (34), 41 (60), 42 (13), 43 (11), 45 (20), 47 (10), 53 (9), 55 (42), 58 (8), 59 (15), 61 (10), 67 (12), 73 (47), 75 (100), 76 (7), 87 (13), 89 (13), 99 (9), 101 (16), 103 (15), 115 (17), 185 (38).

6.6.6 7-Octenal (**219**)

Nach einer Vorschrift von COREY^[26] werden 1.38 g (3.7 mmol) Pyridiniumdichromat in Dichlormethan vorgelegt und bei Raumtemperatur 313 mg (2.4 mmol) **227** zugegeben. Es wird 1 h gerührt bevor der Reaktionsansatz über eine kurze Celitesäule aufgereinigt wird. Anschließend wird mit TBME gespült und die organische Phase am Rotationsverdampfer sowie im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird mit einem Laufmittelgemisch von Pentan/TBME 9:1 säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es werden 105 mg (0.83 mmol, 34%) Aldehyd **219** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.65



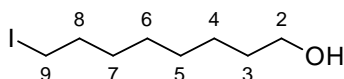
^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 9.77 (1H, t, J = 1.9 Hz, H-2a), 5.71 - 5.89 (1H, m, H-8a), 4.89 - 5.06 (2H, m, H-9b, 9a), 2.43 (1H, td, J = 7.5 Hz, J = 2.0 Hz, H-3), 2.35 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-3), 2.06 (2H, q, J = 7.4 Hz, H-7), 1.64 (2H, quin, J = 7.4 Hz, H-4), 1.30 - 1.47 (4H, m, H-6, 5).

EIMS (70eV): m/z (%) = 53 (20), 54 (63), 55 (100), 56 (22), 57 (37), 58 (12), 67 (81), 68 (12), 69 (15), 70 (26), 71 (9), 79 (29), 80 (27), 81 (9), 82 (35), 83 (26), 84 (15), 93 (27), 97 (14), 98 (18).

6.6.7 8-Iodooctanol (**228**)

Nach einer Vorschrift von SCHLOSSER^[112] werden 718 mg (4.8 mmol) Natriumiodid in Aceton vorgelegt, 500 mg (2.4 mmol) 8-Bromooctanol (**221**) zugegeben und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Aceton entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit TBME extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer werden 570 mg (2.2 mmol, 93 %) des Iodids **228** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.16



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz, H-2), 3.19 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-9), 1.82 (2H, quin, J = 7.2 Hz, H-8), 1.51 - 1.62 (2H, m, H-3), 1.29 - 1.45 (8H, m, H-4, 5, 6, 7).

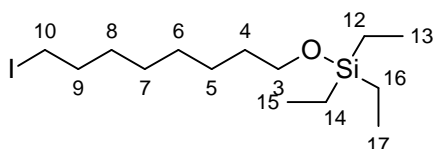
^{13}C NMR (75MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 62.9 (C-2), 33.5 (C-8), 32.7 (C-3), 32.5, 30.4 (C-7), 29.2 (C-5), 28.4 (C-6), 25.6 (C-4), 7.0 (C-9).

EIMS (70eV): m/z (%) = 41 (16), 43 (11), 45 (7), 55 (30), 59 (8), 61 (6), 69 (100), 70 (7), 73 (47), 74 (5), 75 (50), 83 (7), 89 (7), 99 (5), 101 (10), 103 (33), 111 (30), 115 (7), 155 (7), 185 (27), 187 (13), 215 (27), 313 (37), 314 (6).

6.6.8 Triethyl-(8-iodooctyloxy)-silan (**229**)

Nach OPPOLZER^[138] wird eine Lösung von 570 mg (2.2 mmol) **228** und 182 mg (2.7 mmol) Imidazol in Dimethylformamid auf 5 °C gekühlt und es werden 372 mg (2.4 mmol) Chlortriethylsilan zugegeben. Die Lösung wird während 1 h auf Raumtemperatur gebracht und weitere 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in eisgekühltes Wasser gegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Pentan extrahiert. Nach gaschromatographisch-massenspektrometrischen Auswertung werden 49 % Produkt und 51 % geschütztes Chlorid erhalten. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel werden 244 mg (0.66 mmol, 30%) Iodid **229** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 40:1) = 0.46

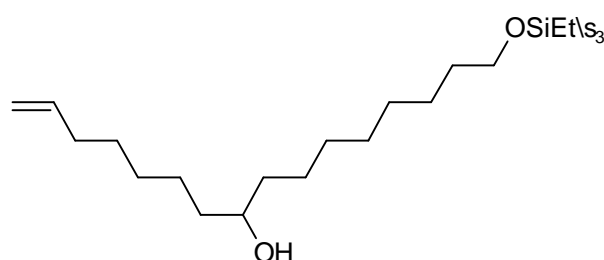


¹H NMR (200MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.56 (3H, dt, J = 13.3 Hz, J = 6.6 Hz, H-10, 3), 3.18 (1H, t, J = 7.1 Hz, H-10), 1.68 - 1.89 (2H, m, H-9), 1.25 - 1.59 (10H, m, H-4, 5, 6, 7, 8), 0.96 (9H, t, J = 7.8 Hz, H-15, 17, 13), 0.60 (6H, q, J = 7.8 Hz, H-14, 16, 12).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (4), 41 (15), 43 (16), 55 (30), 59 (11), 69 (100), 75 (35), 87 (18), 101 (8), 103 (21), 111 (27), 115 (16), 117 (9), 129 (10), 185 (16), 213 (40), 215 (45), 341 (37).

6.6.9 16-(Triethylsilyloxy)hexa-1-decen-8-ol

In Anlehnung an die Vorschrift von NICOLAOU^[125] werden 1.8 mg (0.014 mmol) Nickel(II)chlorid und 346 mg (2.8 mmol) Chrom(II)chlorid in Dimethylformamid im Ultraschallbad 10 min gerührt. Anschließend werden 244 mg (0.66 mmol) **229** zugegeben und weitere 10 min im Ultraschallbad gerührt, bevor 105 mg (0.83 mmol) 7-Octenal (**219**) zugegeben werden. Es wird mit Wasser gequench und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht. Es werden Spuren des Produktes identifiziert.

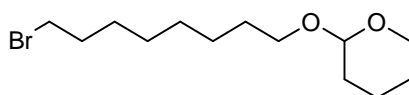


EIMS (70eV): m/z (%) = 55 (35), 57 (6), 59 (9), 67 (3), 69 (100), 70 (6), 75 (20), 83 (4), 87 (7), 103 (8), 111 (14), 115 (4), 149 (6), 185 (4), 213 (7), 215 (10), 342 (7).

6.6.10 2-((8-Bromooctyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**225**)

Nach der Vorschrift von BERNADY^[175] werden zu einer Lösung aus 1 g (4.8 mmol) 1-Bromooctanol in Dichlormethan 2.0 g (24 mmol) Dihydropyran sowie 9.2 mg (0.048 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben. Es wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen die wässrige Phase wird mit TBME extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockene entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Verhältnis des Laufmittelgemisches betrug Pentan/TBME 9:1. Es wurden 485 mg (3.3 mmol, 69 %) von **225** erhalten.

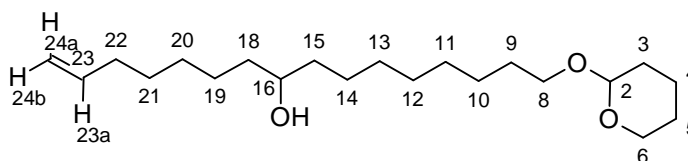
R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.45



6.6.11 16-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadec-1-en-8-ol (**231**)

In Anlehnung an die Vorschrift von CHARETTE und LEBEL^[177] werden zu einer Lösung aus 80 mg (3.3 mmol) Magnesiumspäne in Tetrahydrofuran 2 Tropfen 1,2-Dibromethan zur Aktivierung und anschließend 485 mg (3.3 mmol) des THP-Ethers **225** in Tetrahydrofuran langsam zugegeben. Das Gemisch wird während des Zutropfens vorsichtig erhitzt, bis die Reaktion selbstständig siedet. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor die Grignardlösung zu einer -15 °C kalten Lösung aus 378 mg (3mmol) **219** in Tetrahydrofuran gegeben wird. Es wird 1 h bei -15 °C gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gequencht und die organische Phase mit Ethylacetat extrahiert. Diese wird anschließend einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Es wurden 228 mg (0.67 mmol, 22%) Produkt erhalten.

R_f (Pentan/TBME 5:1) = 0.23



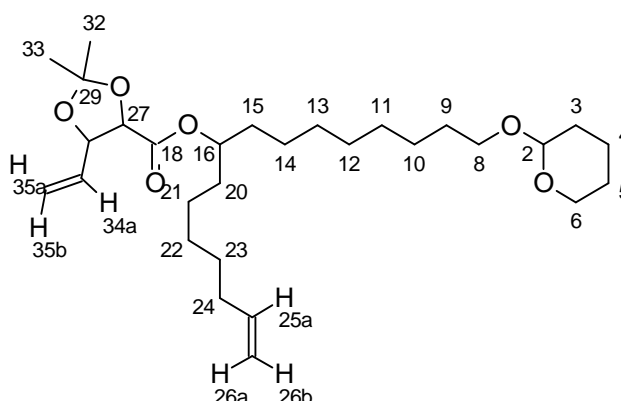
¹H NMR (200MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.81 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.2 Hz, J = 6.6 Hz, H-23a), 4.88 - 5.06 (2H, m, H-24a, 24b), 4.57 (1H, dd, J = 4.2 Hz, J = 2.7 Hz, H-2), 3.30 - 3.94 (5H, m, H-6, 8, 16), 2.05 (3H, q, J = 6.6 Hz, H-3, 22), 1.25 - 1.64 (27H, m, H-3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21).

EIMS (70eV): m/z (%) mstfa = 39 (31), 41 (67), 42 (15), 43 (22), 44 (8), 45 (12), 53 (13), 54 (13), 55 (63), 56 (23), 57 (15), 67 (42), 69 (17), 73 (100), 74 (11), 75 (59), 81 (24), 83 (9), 84 (9), 85 (99), 91 (11), 101 (11), 103 (19), 109 (24), 129 (21), 159 (10), 199 (80), 200 (15), 225 (11), 231 (35).

6.6.12 16-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hexadec-1-en-8-yl-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**232**)

Nach FRANKLIN^[150] werden 33 mg (0.19 mmol) Säure **13** in 3 mL Dichlormethan vorgelegt und 36 mg (0.28 mmol) Oxalylchlorid zugegeben. Anschließend wird ein Tropfen Dimethylformamid zugegeben und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und erneut am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Das hergestellte Säurechlorid wird nun zu einer Lösung aus 40 mg (0.14 mmol) des Alkohols **231**, einer Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat sowie einigen Kugeln Molsieb (3Å) in Pyridin gegeben und über Nacht gerührt. Die Feststoffe werden über einen Faltenfilter abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt. Es wird ein Lösungsmittelgemisch von Pentan/TBME 9:1 verwendet. Es werden 28 mg (0.056 mmol, 40%) von **232** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.26



¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.72 - 5.85 (2H, m, H-34a, 25a), 5.44 (1H, dt, J = 16.9 Hz, J = 1.3 Hz, H-35b), 5.26 (1H, dt, J = 10.4 Hz, J = 1.1 Hz, H-35a), 4.91 - 5.02 (2H,

m, H-26a, 26b), 4.88 (1H, t, J = 6.1 Hz, H-16), 4.79 (1H, t, J = 7.1 Hz, H-31), 4.64 (1H, d, J = 7.1 Hz, H-27), 4.57 (1H, dd, J = 4.4 Hz, J = 2.9 Hz, H-2), 3.84 - 3.90 (1H, m, H-8), 3.73 (1H, dtd, J = 9.6 Hz, J = 6.9 Hz, J = 0.8 Hz, H-6), 3.47 - 3.53 (1H, m, H-6), 3.38 (1H, dt, J = 9.5 Hz, J = 6.6 Hz, H-8), 2.03 (2H, q, J = 6.9 Hz, H-24), 1.78 - 1.87 (1H, m, H-3), 1.67 - 1.76 (1H, m, H-3), 1.23 - 1.65 (34H, m, H-33, 32, 23, 22, 21, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 5, 4).

¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 169.3 (C-18), 138.9 (C-25), 132.3 (C-34), 119.5 (C-35), 114.3 (C-26), 111.0 (C-29), 98.8 (C-2), 78.9 (C-31), 77.7 (C-27), 75.8 (C-16), 67.6 (C-8), 62.3 (C-6), 33.8 (C-20), 33.7 (C-24), 33.7 (C-15), 30.8 (C-9, 3), 29.7 (C-11), 29.4 (C-12, 13), 28.9 (C-22), 28.7 (C-23), 27.0 (C-33), 26.2 (C-10), 25.7 (C-32), 25.5 (C-14), 25.1 (C-21), 25.0 (C-5), 19.7 (C-4).

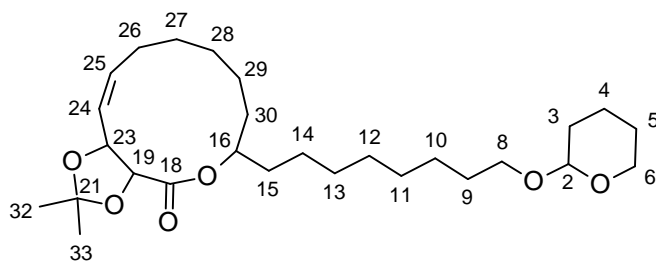
EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (30), 41 (22), 41 (11), 43 (44), 51 (10), 55 (29), 56 (13), 57 (10), 59 (27), 67 (17), 85 (100), 116 (21), 267 (18).

6.6.13 (Z)-2,2-Dimethyl-6-(8-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)octyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c][1]oxacyclododecin-4(13aH)-on (234)

Nach einer Vorschrift von ROST^[151] werden 28 mg (0.056 mmol) Ester **232** in 140 mL Toluol vorgelegt und 1.5 mL (0.80 μ mol) Hexafluorbenzol zugegeben. Anschließend werden 4.5 mg (5.60 mmol) des Katalysators Dichloro[1,3-Bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinyliden](benzyliden)(tricyclohexylphosphin)ruthenium(II) (**233**) zugegeben und 2 h bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequenchet. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel bis zur Trockene am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird dreimal säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Laufmittelgemisch wird Pentan/TBME im Verhältnis 9:1 verwendet. Es werden 7 mg ($1.5 \cdot 10^{-5}$ mmol, 27%) von Diastereomer 1 erhalten, 10 mg ($2.1 \cdot 10^{-5}$ mmol, 38 %) von Diastereomer 2, sowie 3 mg Mischfraktion.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.29 Diastereomer 1

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.33 Diastereomer 2



Diastereomer 1

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.69 (1H, dddd, J = 15.3 Hz, J = 8.2 Hz, J = 6.9 Hz, J = 1.4 Hz, H-25), 5.50 (1H, ddt, J = 15.4 Hz, J = 5.6 Hz, J = 1.2 Hz, H-24), 5.05 - 5.10 (1H, m, H-23), 4.83 (1H, ddt, J = 7.2 Hz, J = 5.6 Hz, J = 1.4 Hz, H-16), 4.76 (1H, d, J = 6.9 Hz, H-19), 4.57 (1H, dd, J = 4.5 Hz, J = 2.8 Hz, H-2), 3.87 (1H, dddd, J = 11.0 Hz, J = 4.5 Hz, J = 3.4 Hz, H-6), 3.72 (1H, dt, J = 9.6 Hz, J = 6.9 Hz, H-8), 3.48 - 3.52 (1H, m, H-6), 3.37 (1H, dt, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, H-8), 2.16 - 2.24 (1H, m, H-26), 1.99 - 2.07 (1H, m, H-26), 1.79 - 1.87 (1H, m, H-3), 1.30 - 1.74 (29H, m, H-5, 4, 3, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 30, 29, 28, 27, 33, 32), 0.82 - 0.90 (2H, m, H-14).

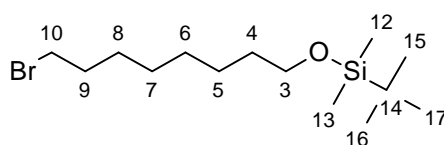
¹³C NMR (150MHz, CHLOROFORM-d) δ = 169.4 (C-18), 132.3 (C-24), 126.0 (C-25), 110.9 (C-21), 98.8 (C-2), 79.3 (C-19), 77.5 (C-16), 74.0 (C-23), 67.7 (C-8), 62.3 (C-6), 32.5 (C-30), 31.7 (C-15), 30.8, 29.7 (C-10, 11, 27), 29.4 (C-12, 26, 13, 28), 27.0, 26.2 (C-14, 5), 25.7 (C-33), 25.5 (C-29), 19.7 (C-4).

Diastereomer 2

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.76 (1H, ddd, J = 15.2 Hz, J = 9.1 Hz, J = 5.8 Hz, H-25), 5.43 (1H, dd, J = 15.4 Hz, J = 8.1 Hz, H-23), 4.90 - 4.98 (1H, m, H-24), 4.81 (1H, t, J = 7.7 Hz, H-16), 4.63 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-19), 4.57 (1H, dd, J = 4.2 Hz, J = 2.7 Hz, H-2), 3.83 - 3.90 (1H, m, H-6), 3.72 (1H, dt, J = 9.5 Hz, J = 6.9 Hz, H-8), 3.47 - 3.53 (1H, m, H-6), 3.37 (1H, dt, J = 9.6 Hz, J = 6.7 Hz, H-8), 1.98 - 2.26 (2H, m, H-26), 1.78 - 1.90 (1H, m, H-3), 1.28 - 1.76 (29H, m, H-3, 4, 5, 15, 32, 33, 9, 10, 11, 12, 13, 30, 29, 28, 27), 0.82 - 0.91 (2H, m, H-14).

6.6.14 (8-Bromooctyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**223**)

Nach einer Vorschrift von TRAPELLA^[179] werden 3g (14.3 mmol) 8-Bromooctanol, 2.9 g (43 mmol) und 3.45 mL (18.6 mmol) TBSCl in 60mL THF gelöst und 6h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung mit Pentan/CH₂Cl₂ 1:2 werden 4.25 g (13.8 mmol, 96%) von **223** erhalten.

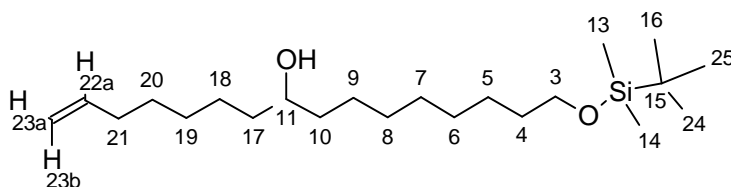


¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-3), 3.36 (2H, t, J = 6.9 Hz, H-10), 1.81 (2H, quin, J = 7.2 Hz, H-9), 1.42 - 1.51 (2H, m, H-4), 1.22 - 1.41 (8H, m, H-8, 7, 6, 5), 0.85 (9H, s, H-16, 17, 15), 0.00 (6H, s, H-13, 12).

¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 63.1 (C-3), 34.0 (C-10), 33.0 (C-4, 9), 29.3 (C-6), 28.7 (C-7), 28.1 (C-8), 26.0 (C-16, 17, 15), 25.7 (C-5), 18.4 (C-14), -5.3 (C-12, 13).

6.6.15 (16-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexadec-1-en-8-ol (**236**)

In Anlehnung an die Vorschrift von PETERS^[84] werden 1g (3.23 mmol) von **223** zu einer Lösung aus 56 mg (2.33 mmol) Magnesium in THF gegeben und die Reaktion wird mit Hilfe weniger Tropfen Dibrommethan initiiert. Die Lösung wird anschließend auf 0°C gekühlt und mit 407 mg (3.23 mmol) **219** versetzt. Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M HCl hydrolisiert. Es wird mit Pentan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es werden nach Aufreinigung 556 mg (1.50 mmol, 47%) von **236** erhalten.

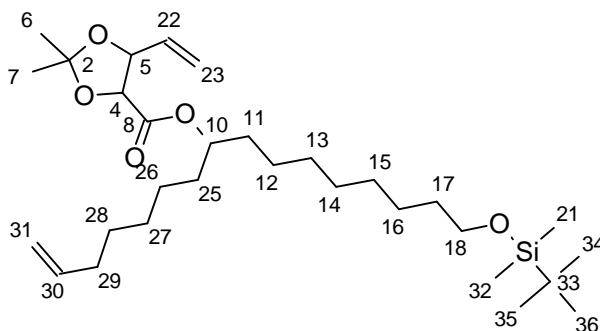


^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 5.81 (1H, ddt, J = 17.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 6.7 Hz, H-22a), 4.90 - 5.03 (2H, m, H-23b, 23a), 3.60 (3H, t, J = 6.7 Hz, H-11, 3), 2.01 - 2.09 (2H, m, H-21), 1.24 - 1.55 (22H, m, H-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 17, 18, 19, 20), 0.89 (9H, s, H-24, 16, 25), 0.05 (6H, s, H-14, 13).

^{13}C NMR (101MHz, CHCl_3 -d) δ = 139.1 (C-22), 114.2 (C-23), 72.0 (C-11), 63.3 (C-3), 37.5 (C-17), 37.4 (C-10), 33.7 (C-21), 32.9 (C-4), 29.6 (C-8), 29.6 (C-6), 29.4 (C-7), 29.2 (C-19), 28.9 (C-20), 26.0 (C-24, 25, 16), 25.8 (C-9), 25.6 (C-5), 25.5 (C-18), 18.4 (C-15), -5.3 (C-14, 13).

6.6.16 16-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexadec-1-en-8-yl-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat (**237**)

Die Synthese wurde analog zu Synthese 6.6.13 nach FRANKLIN^[150] mit 100 mg (0.58 mmol) Säure **13**, 0.07 mL (0.85 mmol) Oxalylchlorid und 158 mg (0.43 mmol) Alkohol **236** durchgeführt. Es wurden 116 mg (0.22 mmol, 52%) von **237** erhalten.



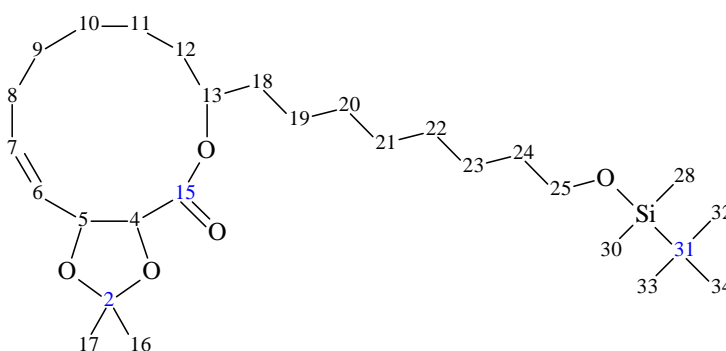
^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 5.67 - 5.81 (2H, m, H-22a, 30a), 5.39 (1H, dt, J = 17.1 Hz, J = 1.3 Hz, H-23a), 5.21 (1H, dt, J = 10.3 Hz, J = 1.0 Hz, H-23b), 4.86 - 4.98 (2H,

m, H-31a, 31b), 4.84 (1H, t, J = 6.1 Hz, H-10), 4.75 (1H, tt, J = 7.1 Hz, J = 0.9 Hz, H-5), 4.60 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-4), 3.52 - 3.57 (2H, m, H-18), 1.95 - 2.02 (2H, m, H-29), 1.59 (3H, s, H-6), 1.14 - 1.56 (27H, m, H-7, 28, 27, 26, 25, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), 0.85 (9H, s, H-36, 35, 34), 0.00 (6H, s, H-32, 21).

^{13}C NMR (101MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 169.3 (C-8), 138.8 (C-30), 132.3 (C-22), 119.6 (C-23), 114.3 (C-31), 111.0 (C-2), 78.9 (C-5), 77.8 (C-4), 75.8 (C-10), 63.3 (C-18), 33.7 (C-25, 29, 11, 26), 32.9 (C-17), 29.5 (C-14, 15, 13), 29.0 (C-27), 28.8 (C-28), 27.0 (C-35), 26.0 (C-34), 25.7 (C-36), 25.7 (C-7, 6), 25.1 (C-16, 12), 18.4 (C-33), -5.3 (C-21, 32).

6.6.17 (*E*)-6-(8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)octyl)-2,2-dimethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*][1]oxacyclododecin-4(13a*H*)-on (**238**)

Die Synthese wurde analog zu Synthese 6.6.14 nach einer Vorschrift von ROST^[151] durchgeführt. Es wurden 20 mg (0.0038 mmol) von Ester **237**, 1mg (0.005 mmol) und 0.32 mg (0.00038 mmol) Katalysator **233** verwendet. Es wurde nach säulenchromatographischer Reinigung mit Pentan/DE (9:1) 87% Produkt in Form der Diastereomerenmischung A und B erhalten.



A: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.70 (1H, dddd, J = 15.3 Hz, J = 8.1 Hz, J = 6.8 Hz, J = 1.1 Hz, H-7), 5.50 (1H, dd, J = 15.4 Hz, J = 5.6 Hz, H-6), 4.90 - 5.12 (1H, m, H-13), 4.81 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-5), 4.76 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-4), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-25), 1.97 - 2.27 (2H, m, H-8), 1.64 (3H, d, J = 18.4 Hz, H-16), 1.41 - 1.60 (6H, m, H-24, 18, 9), 1.40

(3H, s, H-17), 1.18 - 1.36 (16H, m, H-23, 22, 21, 20, 19, 12, 11, 10), 0.89 (10H, s, H-33, 34, 32), 0.04 (6H, s, H-30, 28).

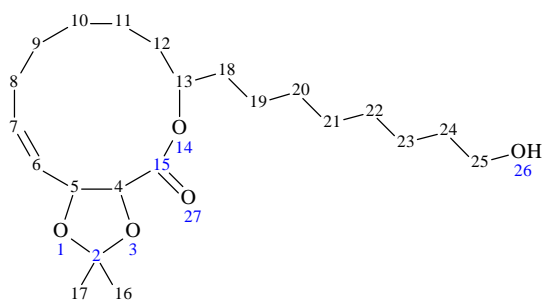
B:¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.76 (1H, ddd, J = 15.2 Hz, J = 9.2 Hz, J = 5.9 Hz, H-7), 5.70, 5.43 (1H, dd, J = 15.4 Hz, J = 8.1 Hz, H-6), 4.90 - 5.12 (1H, m, H-13), 4.81 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-5), 4.63 (1H, d, J = 7.3 Hz, H-4), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz, H-25), 1.97 - 2.27 (2H, m, H-8), 1.64 (3H, d, J = 18.4 Hz, H-16), 1.41 - 1.60 (6H, m, H-24, 18, 9), 1.40 (3H, s, H-17), 1.18 - 1.36 (16H, m, H-23, 22, 21, 20, 19, 12, 11, 10), 0.89 (10H, s, H-33, 34, 32), 0.04 (6H, s, H-30, 28).

A:¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 169.5 (C-15), 132.2 (C-7), 126.0 (C-6), 110.9 (C-2), 79.3 (C-4), 78.6 (C-5), 77.5 (C-5), 74.5 (C-13), 63.3 (C-25), 32.7 (C-10, 9), 31.8 (C-12, 8), 29.4 (C-24), 27.4 (C-16), 27.0 (C-17), 26.0 (C-32), 25.8 (C-18), 25.7 (C-34), 25.5 (C-33), 25.1 (C-20, 22, 23), 22.6 (C-21, 19, 11), 18.4 (C-31), -5.3 (C-30, 28).

B:¹³C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ = 169.5 (C-15), 135.7 (C-7), 125.4 (C-6), 110.9 (C-2), 78.6 (C-5), 77.9 (C-4), 77.5 (C-5), 74.5 (C-13), 63.3 (C-25), 32.7 (C-10, 9), 31.8 (C-12, 8), 29.4 (C-24), 27.4 (C-16), 27.0 (C-17), 26.0 (C-32), 25.8 (C-18), 25.7 (C-34), 25.5 (C-33), 25.1 (C-20, 22, 23), 22.6 (C-21, 19, 11), 18.4 (C-31), -5.3 (C-30, 28).

6.6.18 (E)-6-(8-Hydroxyoctyl)-2,2-dimethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c][1]oxacyclododecin-4(13aH)-on (235)

Nach einer Vorschrift von EVANS^[158] werden 12 mg (0.025 mmol) von Lacton **238** in THF vorgelegt und 1.1 mL einer frisch hergestellten Pyridinium-Hydrofluorid-Lösung, hergestellt aus 0.18 mL Pyridiniumhydrofluorid, 0.4 mL Pyridin und 1.6 mL THF, zur Reaktionsmischung dazugegeben (Plastikröhrchen). Es wird 6 h gerührt und anschließend weitere 1.1 mL der Pyridinium-Hydrofluorid-Lösung zugegeben. Nach weiteren 2 h wird die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gequenscht und mit Dichlormethan extrahiert. Es wird getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es werden 9 mg (0.023 mmol, 94%) von **235** erhalten. Die Verbindung wurde mit Hilfe von hochauflösender Massenspektroskopie charakterisiert. Siehe Abb. 109.

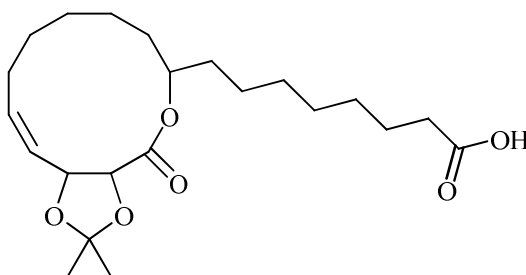


^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 5.65 - 5.81 (1H, m, H-7), 5.39 - 5.53 (1H, m, H-6), 5.01 (1H, s, H-5), 4.82 (1H, s, H-13), 4.76 (1H, d, J = 7.1 Hz, H-4), 4.63 (0H, d, J = 7.3 Hz, H-4), 3.63 (3H, t, J = 6.7 Hz, H-25), 1.97 - 2.26 (2H, m, H-8), 1.17 - 1.70 (26H, m, H-24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 12, 11, 10, 9, 17, 16).

^{13}C NMR (101MHz, CHLOROFORM- d) δ = 169.6 (C-15), 125.5 (C-6), 125.3 (C-7), 111.0 (C-2), 79.3 (C-4), 77.9 (C-13), 74.8 (C-5), 63.0 (C-25), 28.7 (C-17, 16, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 12, 11, 10, 9, 8).

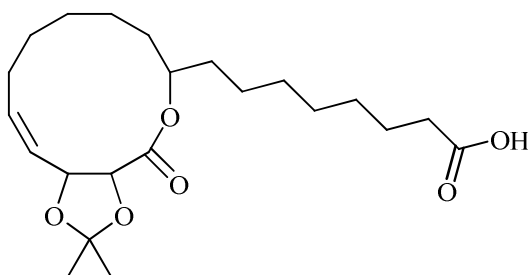
6.6.19 (*E*)-8-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10,11,13a-octahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-*c*][1]oxacyclododecin-6-yl)octansäure (**239**)

Es werden nach einer Vorschrift von BROWN^[159] 2 mg (0.00543 mmol) Alkohol **235** in Diethylether gelöst und mit 0.05 mL (0.0186 mmol) Jones Reagenz (1g $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in 3 mL H_2O werden mit 1.36 g H_2SO_4 versetzt und mit H_2O auf 5 mL aufgefüllt) versetzt. Es wird 2 h bei 30°C gerührt, getrennt, die wässrige Phase mit DE extrahiert und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 1mg (0.00309 mmol, 57%) von **239** erhalten. Die Verbindung wurde mit Hilfe von hochauflösender Massenspektroskopie charakterisiert. Siehe Abb. 110



6.6.20 (Z)-8-(10,11-Dihydroxy-12-oxooxacyclododec-8-en-2-yl)octansäure (240)

Nach einer Vorschrift von NICOLAOU^[160] werden bei 0°C 1 mg (0.0025 mmol) 239 in Toluol vorgelegt und mit 1mL 80%iger Trifluoressigsäure versetzt. Es wird 15 min gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend dreimal in Toluol aufgenommen und am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, in ein GC-Gläschen mit Inlay überführt und eingedampft. Das Rohprodukt wird am Hochauflösungsmassenspektrometer vermessen.



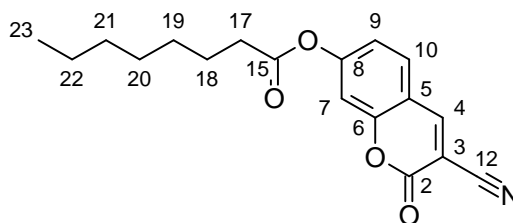
6.7 Synthese von Coumarinderivaten

6.7.1 3-Cyano-2-oxo-2H-chromen-7-yl-octanoat (242)

Es werden nach einer Vorschrift von TORCH^[181] 1 mg ($7.0 \cdot 10^{-6}$ mol) Octansäure (**241**) in 1 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.8 mg Dimethylaminopyridin in 1 mL Dichlormethan gelöst und 0.1 mL der Lösung ($7.0 \cdot 10^{-7}$ mol DMAP) zu der Reaktionmischung gegeben. Des Weiteren werden 1.3 mg ($7.0 \cdot 10^{-6}$ mol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide Hydrochloride zugegeben, 15 min gerührt und daraufhin 1.3 mg ($7.0 \cdot 10^{-6}$ mol) 3-Cyano-7-hydroxycoumarin (**243**) hinzu gefügt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht stehen gelassen und darauf mit 1 M Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgearbeitet. Nach

Trocknung über Magnesiumsulfat wird die Lösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Es werden 1.5 mg ($4.5 \cdot 10^{-6}$ mol, 65%) von **242** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 9:1) = 0.48



^1H NMR (300MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.17 (1H, s, H-4), 7.54 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-10), 7.12 - 7.16 (1H, m, H-9), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-7), 2.54 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-17), 1.70 (2H, quin, J = 7.6 Hz, H-18), 1.21 (8H, s, H-22, 21, 20, 19), 0.79 - 0.86 (3H, m, H-23).

EIMS (70eV): m/z (%) = 39 (37), 41 (81), 42 (27), 43 (41), 50 (10), 51 (13), 53 (11), 55 (67), 57 (97), 69 (18), 75 (12), 76 (15), 102 (17), 114 (12), 127 (100), 130 (14), 159 (24), 187 (38), 188 (12).

6.7.2 Carolacton-Coumarin-Addukt (**244**)

Nach der Vorschrift von TORCH^[181] werden 1 mg ($2.0 \cdot 10^{-6}$ mol) Carolacton (**10**) in 1 mL Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 0.2 mg Dimethylaminopyridin in 1 mL Dichlormethan gelöst ($2.0 \cdot 10^{-6}$ mol) und zur Reaktion dazu gegeben. Des Weiteren werden 0.4 mg ($2.0 \cdot 10^{-6}$ mol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride zugegeben, 15 min gerührt und daraufhin 0.4 mg ($2.0 \cdot 10^{-6}$ mol) 3-Cyano-7-hydroxycoumarin (**243**) hinzu gefügt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht stehen gelassen und darauf mit 1 M Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgearbeitet. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird die Lösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird flüssigchromatographisch mittels High-Performance-Liquid-Chromatography aufgereinigt (Abb. 113). Es werden 1.5 mg ($4.5 \cdot 10^{-6}$ mol, 65%) von **244** erhalten.

R_f (Pentan/TBME 2:1) = 0.24

7 Abkürzungsverzeichnis

acac	Acetylacetonat
Bar _F	Bis((trifluoromethyl)phenyl)borat
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan
BINAP	(1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin)
BnBr	Benzylbromid
Bu ₄ NI	Tetrabutylammoniumiodid
cod	Cyclooctadien
COSY	Correlated spectroscopy
CSA	Camphersulfonsäure
DC	Dünschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzochinon
DHP	Dihydropyran
DE	Diethylether
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DME	Dimethoxyethan
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphin)-ferrocen
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
Ee	Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronensprayionisation
GC/MS	Gaschromatograph/Massenspektrometer
Hal	Halogen
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HPLC	High performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IPC	Isopinocampheyl
KO ^t Bu	Kaliumtertbutoxid
LDA	Lithiumdiisopropylamin

mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)trifluoracetamid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
Nbd	Norbornadien
NHK	Nozaki-Hiyama-Kishi
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear overhauser effect spektroskopie
PDC	Pyridiniumdichromat
Pd/C	Palladium auf Kohle
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
R _f -Wert	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
<i>S. mutans</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
TBS	<i>tert</i> -Butylsilyl
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Trimethylsilyl
Tos	Tosyl
TRIBAL	Triisobutylaluminium
US	Ultraschall
UV	Ultraviolett

8 Literaturverzeichnis

- [1] J. R. Hanson, *Natural products. The secondary metabolites*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**.
- [2] H. Poudyal, S. A. Kumar, A. Iyer, J. Waanders, L. C. Ward, L. Brown, *J. Nutr. Biochem.* **2013**.
- [3] C. J. B. Harvey, J. D. Puglisi, V. S. Pande, D. E. Cane, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12259–12265.
- [4] G. A. Burdock, I. G. Carabin, *Food Chem. Toxicol.* **2009**, *47*, 22–34.
- [5] A. Lapczynski, S. P. Bhatia, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 195.
- [6] K. H. C. Başer, M. Kürkcüoğlu, B. Demirci, T. Özek, G. Tarımcılar, *Essential Oil Res.* **2012**, *24*, 265–272.
- [7] S. P. Bhatia, D. McGinty, C. S. Letizia, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2008**, *46*, 228.
- [8] A. H. Klein, M. I. Carstens, K. L. Zanutto, C. M. Sawyer, M. Ivanov, S. Cheung, E. Carstens, *Chem. Senses* **2011**, *36*, 199–208.
- [9] R. Hamoud, F. Sporer, J. Reichling, M. Wink, *Phytomedicine* **2012**, *19*, 969–976.
- [10] A. Doooms-Goossens, H. Deoreef, C. Holvoet, M. Maertens, *Contact Dermatitis* **1977**, *3*, 304–308.
- [11] M. L. Da Silva, A. I. R. Luz, M. G. B. Zoghbi, L. S. Ramos, J. G. S. Maia, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2374–2376.
- [12] R. Alkhatib, T. Hennebelle, V. Roumy, S. Sahpaz, S. Süzgeç, E. Akalın, A. H. Meriçli, F. Bailleul, *Biochem. Sys. Ecol.* **2009**, *37*, 230–233.
- [13] Rakesh Choure, Neelam Vaidya, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2010**, *2*(6), 410–415.
- [14] R. Curtis, J. Jones, *J. Peptide Sci.* **2007**, *13*, 769–775.
- [15] P. L. Pluta, H. L. Crespi, M. Klein, M. I. Blake, M. H. Studier, J. J. Katz, *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 362–366.
- [16] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [17] H. Reichenbach, *Environ. Microbiol.* **1999**, *1*, 15–21.
- [18] S. Schneiker, O. Perlova, O. Kaiser, K. Gerth, A. Alici, M. O. Altmeyer, D. Bartels, T. Bekel, S. Beyer, E. Bode et al., *Nat. Biotechnol.* **2007**, *25*, 1281–1289.
- [19] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671–1673.
- [20] R. Jansen, H. Irschik, V. Huch, D. Schummer, H. Steinmetz, M. Bock, T. Schmidt, A. Kirschning, R. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1284–1289.
- [21] B. Kunze, M. Reck, A. Dötsch, A. Lemme, D. Schummer et al., *BMC Microbiol.* **2010**, 1471–2180/10/199, **2010**.
- [22] M. Reck, K. Rutz, B. Kunze, J. Tomasch, S. K. Surapaneni, S. Schulz, I. Wagner-Döbler, *J. Bacteriol.*, **2011**, *193*, 5692–5706.
- [23] M. Stelzer, J. Sun, T. Kamphans, S. P. Fekete, A.-P. Zeng, *Integr. Biol.* **2011**, *3*, 1071–1086.
- [24] N. Cohen, B. L. Banner, R. J. Lopresti, F. Wong, M. Rosenberger, Y. Y. Liu, E. Thom, A. A. Liebman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3661–3672.
- [25] B. V. Joshi, R. M. Hyung, J. C. Fettinger, V. E. Marquez, K. A. Jacobson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 439–447.
- [26] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
- [27] C. E. Ballou, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 165–166.
- [28] W. G. Overend, M. Stacey, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1949**, 1358–1363.
- [29] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96–142.
- [30] C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746–1757.

- [31] Benhaoua, *Organic Chemistry International* **2012**.
- [32] F. Klepper, E.-M. Jahn, V. Hickmann, T. Carell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2325–2327.
- [33] H.-D. Stachel, J. Schachtner, H. Lotter, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4871–4880.
- [34] J. Schachtner, H.-D. Stachel, *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 3263–3276.
- [35] R. S. Garigipati, D. M. Tschaen, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7790–7792.
- [36] Y. Liu, T.-X. Han, Z.-J. Yang, L.-R. Zhang, L.-H. Zhang, *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 2326–2331.
- [37] J. Hvosllef, B. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1981**, *92*, 9–20.
- [38] V. Jäger, B. Häfele, *Synthesis* **1987**, 801–806.
- [39] L. Hough, J. K. N. Jones, D. L. Mitchell, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1720–1728.
- [40] K. V. Booth, F. P. da Cruz, D. J. Hotchkiss, S. F. Jenkinson, N. A. Jones, A. C. Weymouth-Wilson, R. Clarkson, T. Heinz, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 2417–2424.
- [41] J. B. West, W. J. Hennen, J. L. Lalonde, J. A. Bibbs, Z. Zhong, E. F. Meyer, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5313–5320.
- [42] D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.
- [43] S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210–1211.
- [44] S. N. Greszler, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689–3691.
- [45] M. E. Jung, W. D. Vaccaro, K. R. Buszek, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893–1896.
- [46] R. E. Ireland, P. Maienfisch, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 640–651.
- [47] X. Ma, J.-X. Wang, S. Li, K.-H. Wang, D. Huang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8683–8689.
- [48] J. Zhou, J. W. Ogle, Y. Fan, Y. Banphavichit, Y. Zhu, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7162–7170.
- [49] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189–7192.
- [50] C. J. A. Daley, J. A. Wiles, S. H. Bergens, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2760–2770.
- [51] H. Takaya, T. Ohta, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. I. Inoue, I. Kasahara, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596–1597.
- [52] A. Wang, B. Wüstenberg, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2298–2300.
- [53] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [54] B. B. Snider, J. V. Dunčič, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3461–3464.
- [55] V. Thiel, B. Kunze, P. Verma, I. Wagner-Döbler, S. Schulz, *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1861–1868.
- [56] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [57] A. Suzuki, *J. of Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- [58] B. Pudasaini, B. G. Janesko, *Organometallics* **2011**, *30*, 4564–4571.
- [59] T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 691–694.
- [60] A. Corbu, M. Aquino, T. V. Pratap, P. Retailleau, S. Arseniyadis, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1787–1790.
- [61] N. Rodríguez, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, M. Medio-Simón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4223–4229.
- [62] a) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7885–7892. b) J. A. Soderquist, J. C. Justo de Pomar, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3537–3539.
- [63] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [64] M. Sato, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1405–1408.
- [65] N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [66] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525–1532.
- [67] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.

- [68] a) S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2695–2698. b) T. Ishiyama, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Synlett* **1991**, 1991, 687–688.
- [69] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, D. G. McGarry, S. Shi, P. K. Somers, P. A. Wallace, X.-J. Chu, K. A. Agrios, J. L. Gunzner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 599–617.
- [70] G. Anilkumar, H. Nambu, Y. Kita, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, 6 (2), 190–191
- [71] M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303–305.
- [72] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 82–83.
- [73] G. Fouquet, M. Schlosser, W. Malisch, M. Kuhn, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 50–51.
- [74] E. A. Petrushkina, V. N. Kalinin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, 78, 1897–1899.
- [75] S. Wang, A. Zhang, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 293–301.
- [76] A. Fürstner, J. Ruiz-Caro, H. Prinz, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **2003**, 69, 459–467.
- [77] C. R. Noller, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 1080–1089.
- [78] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487–1489.
- [79] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856–13863.
- [80] K. G. Dongol, H. Koh, M. Sau, C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1015–1018.
- [81] M. Mayer, W. M. Czaplik, A. J. von Wangelin, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2147–2152.
- [82] J. B. Conant, C. N. Webb, W. C. Mendum, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1246–1255.
- [83] J. B. Conant, A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1227–1236.
- [84] R. Peters, M. Althaus, A. L. Nagy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 498–509.
- [85] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 9, 3558–3575
- [86] T. Ishiyama, T.-A. Ahiko, N. Miyaoura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12414–12415.
- [87] R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1309–1314.
- [88] R. W. Hoffmann, B. Kemper, R. Metternich, T. Lehmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2246–2260.
- [89] Z. Wang, X.-J. Meng, G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5677–5680.
- [90] W. R. Roush, M. A. Adam, A. E. Walts, D. J. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3422–3434.
- [91] H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2389–2392.
- [92] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207–2293.
- [93] A. Goutopoulos, P. Fan, A. D. Khanolkar, X.-Q. Xie, S. Lin, A. Makriyannis, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1673–1684.
- [94] A. H. G. Siebum, W. S. Woo, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4664–4678.
- [95] A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synt.* **2000**, 77, 64–76.
- [96] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3217–3219.
- [97] S. Serra, C. Fuganti, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4769–4772.
- [98] R. L. Halterman, L. D. Crow, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2907–2909.
- [99] C. Spino, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4872–4883.
- [100] G. Y. Ishmuratov, M. P. Yakovleva, G. V. Zaripova, L. P. Botsman, R. R. Muslukhov, G. A. Tolstikov, *Chem. Nat. Compd.* **2004**, 40, 548–551.
- [101] B. A. Czeskis, I. G. Alexeev, A. M. Moiseenkov, *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 42, 1246–1253.
- [102] R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 0, 47–65.
- [103] G. N. Varseev, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1461–1464.

- [104] K. C. Nicolaou, J. Becker, Y. H. Lim, A. Lemire, T. Neubauer, A. Montero, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14812–14826
- [105] A. E. Wróblewski, E. M. Szewczyk, I. I. Baðk-Sypień, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2009**, *342*, 521–527.
- [106] Autorenkollektiv, *Organikum*. 19. Aufl., S. 512.
- [107] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739.
- [108] D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233–4236.
- [109] P. E. Sonnet, R. R. Heath, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3137–3139.
- [110] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603–5606.
- [111] D. S. Dodd, A. C. Oehlschlager, N. H. Georgopapadakou, A. M. Polak, P. G. Hartman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7226–7234.
- [112] M. Schlosser, B. Spahić, C. Tarchini, van Chau, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 346–347.
- [113] M. Vandewalle, J. van der Eycken, W. Oppolzer, C. Vullioud, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4035–4043.
- [114] T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093–2126.
- [115] A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- [116] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, F. Roschangar, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, J. I. Trujillo, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960–7973.
- [117] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048–6050.
- [118] a) O. Corminboeuf, L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5458–5470. b) A. D. Rodríguez, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571–4618.
- [119] C. Sandoval, J. L. López-Pérez, F. Bermejo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11738–11747.
- [120] J. M. Schomaker, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12228–12229.
- [121] G. C. Hargaden, P. J. Guiry, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2407–2424.
- [122] T. Suzuki, A. Kinoshita, H. Kawada, M. Nakada, *Synlett* **2003**, 0570–0572.
- [123] Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, No. 3, pp. 313–324.
- [124] H. Jin, J. I. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644–5646.
- [125] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172.
- [126] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357.
- [127] a) K. Hirai, H. Ooi, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 857–859. b) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181. c) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284. d) K. Morokuma, Y. Taira, Y. Uehara, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6043–6045.
- [128] G. C. Hargaden, H. A. McManus, P. G. Cozzi, P. J. Guiry, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 763–766.
- [129] K. Namba, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031–5033.
- [130] K. Namba, S. Cui, J. Wang, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5417–5419.
- [131] M. Bandini, P. G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327–2330.
- [132] G. C. Hargaden, H. Müller-Bunz, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4235–4243.
- [133] J. J. Miller, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2752–2753.
- [134] J.-Y. Lee, J. J. Miller, S. S. Hamilton, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837–1839.
- [135] P. J. Kocienski, *Protecting groups*. S. 195, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
- [136] A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962–973.
- [137] S. Kobayashi, R. S. Reddy, Y. Sugiura, D. Sasaki, N. Miyagawa, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2887–2888.

- [138] W. Oppolzer, R. L. Snowden, D. P. Simmons, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2002–2021.
- [139] D. Seebach, H.-F. Chow, R. F. W. Jackson, M. A. Sutter, S. Thaisrivongs, J. Zimmermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1281–1308.
- [140] J. F. Peyrat, B. Figadere, A. Cave, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 4563
- [141] J. S. Yadav, S. Raghavendra, M. Satyanarayana, E. Balanarsaiah, *Synlett* **2005**, 2005, 2461–2464.
- [142] J. A. Schwindeman, *PharmaChem* **2003**, 2(3), 4–6.
- [143] J. T. Link, S. Raghavan, M. Gallant, S. J. Danishefsky, T. C. Chou, L. M. Ballas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2825–2842.
- [144] L. Bunch, B. Nielsen, A. A. Jensen, H. Bräuner-Osborne, *J. Med. Chem.* **2005**, 49, 172–178.
- [145] H. Meier, P. Uebelhart, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 106–123.
- [146] P. J. Kocienski, *Protecting groups*. S. 315, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
- [147] J. Patel, J. C. Hoyt, R. J. Parry, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15927–15936.
- [148] C. M. Häberlein, *Chemisch vermittelte interspezifische Kommunikation von Pflanzen, Insekten und Säugetieren*, Dissertation TU Braunschweig, Verl. Dr. Hut, München, **2010**.
- [149] T. Kitazume, T. Ohnogi, K. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6608–6615.
- [150] C. L. Franklin, H. Li, S. F. Martin, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7298–7307.
- [151] D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5968–5971.
- [152] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. 100 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, **1995**, 5. Aufl., S.108
- [153] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3772–3774.
- [154] D. R. Williams, S. Y. Sit, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2949–2954.
- [155] a) A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron* **1985**, 41, 413–420. b) A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1267–1275.
- [156] K. Tanemura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 290–292.
- [157] J. García Fernández, C. Ortiz Mellet, A. Moreno Marín, J. Fuentes, *Carbohydr. Res.* **1995**, 274, 263–268.
- [158] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434–9453.
- [159] H. C. Brown, C. P. Garg, K.-T. Liu, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36 (3), 387–390.
- [160] K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. Y. Xiao, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115 (9), 3558–3575.
- [161] E. Graf, M. Alexa, *Planta Med.* **1985**, 51, 428–431.
- [162] C.-H. Leu, C.-Y. Li, X. Yao, T.-S. Wu, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1308–1311.
- [163] T. Taechowisan, N. Chuaychot, S. Chanaphat, A. Wanbanjob, Y. Shen, *Int. J. Pharmacology* **2008**, 4, 95–101.
- [164] M. Aydinli, M. Tutaş, B. Atasoy, Ö. A. Bozdemir, *React. Funct. Polym.* **2005**, 65, 317–327.
- [165] I. N. H. White, *Anal. Biochem.* **1988**, 172, 304–310.
- [166] U. Husstedt, H. J. Schäfer, *Synthesis* **1979**, 1979, 964–966.
- [167] D. A. Evans, M. DiMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2476–2478.
- [168] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934.
- [169] T. Gajda, A. Zwierzak, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 992–1002.
- [170] S. G. Davies, S. E. Thomas, *Synthesis* **1984**, 1027–1029.
- [171] J. A. Marshall, M. R. Palovich, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4381–4384.

- [172] Cristian-Gabriel Arsene, Strukturaufklärung und Reaktivität langkettiger Lipide von Lipidopteren, *Berlin: Tenea*, **2003**, Dissertation Technische Universität Braunschweig.
- [173] B. O'Connor, G. Just, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3235–3236.
- [174] E. Santaniello, A. Manzocchi, *Synthesis* **1977**, 698-699.
- [175] M. R. Johnson, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1041–1045.
- [176] K. F. Bernady, M. B. Floyd, J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1438–1447.
- [177] J. S. Dickschat, E. Helmke, S. Schulz, *Chem. Biodiver.* **2005**, 2, 318–353.
- [178] B. Charette, H. Lebel, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, p.613 (**2004**); Vol. 76, p.86 (**1999**).
- [179] T. Yoshino, Y. Nagata, E. Itoh, M. Hashimoto, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10239–10252.
- [180] C. Trapella, C. Fischetti, M. Pela', I. Lazzari, R. Guerrini, G. Calo', A. Rizzi, V. Camarda, D. G. Lambert, J. McDonald, D. Regoli, S. Salvadori, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 14, 5080-5095.
- [181] Y. Mori, M. Seki, *Organic Syntheses*, Vol. 84, p. 285-294 (**2007**); Coll. Vol. 11, p. 281-288 (**2009**).